

# ACTA

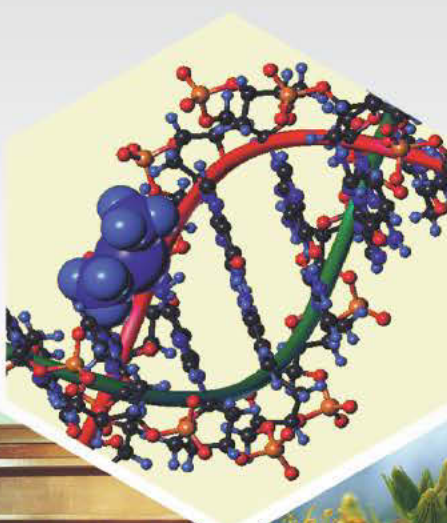
## PHARMACEUTICA HUNGARICA

# 1.

## 2016

APHGAO 86, (043) 1–40. (2016)

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata





# A C T A PHARMACEUTICA H U N G A R I C A

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

*Főszerkesztő:*

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.  
Tel.: 217-0891;  
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

*Felelős szerkesztő:*

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,  
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.  
Tel.: 217-0927;  
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

*A szerkesztőbizottság tagjai:*

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,  
Tóthfalusi László

*A szerkesztőség címe – Correspondence:*

Acta Pharmaceutica Hungarica  
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

*A főszerkesztő munkatársa:*

Hankó Zoltán MGYT,  
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.  
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

---

## TARTALOM

<i>Király Márton, Dalmadiné Kiss Borbála, Vékey Károly, Antal István, Ludányi Krisztina: Tömegspektrometria: múlt és jelen. . . . .</i>	3
<i>Veszelyné Kotán Edit, Mészáros Ágnes: A biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészeti vonatkozásai I. . . . .</i>	13
<i>Veszelyné Kotán Edit, Mészáros Ágnes: A biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészeti vonatkozásai II. . . . .</i>	23
<i>Domokos Erzsébet, Kursinszki László, Kelemen Hajnal, Varga Erzsébet: A szúrós szerbtövis (Xanthium spinosum L.) növényfaj fitofarmakológiai áttekintése . . . . .</i>	35

## CONTENTS

<i>Király, M., Dalmadi-Kiss, B., Vékey, K., Antal, I., Ludányi, K.: Mass spectrometry: past and present . . . .</i>	3
<i>Veszelyné Kotán E., Mészáros, Á.: Therapeutic practice of bisphosphonate use and related Pharmaceutical issues I. . . . .</i>	13
<i>Veszelyné Kotán E., Mészáros, Á.: Therapeutic practice of bisphosphonate use and related Pharmaceutical issues II. . . . .</i>	23
<i>Domokos E., Kursinszki L., Kelemen H., Varga E.: Phytopharmacological review of bathurst burr (Xanthium spinosum L.) . . . . .</i>	35

Acta Pharmaceutica Hungarica: [www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata  
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: [szerkesztoseg@mgyt.hu](mailto:szerkesztoseg@mgyt.hu)

**Felelős kiadó: Prof. Dr. Szőkő Éva**

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással  
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001–20530530

Adószám: 19000754–2–42

Előfizetési díj egész évre: 6000 Ft + 300 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 700 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország-H Zrt., 1053 Budapest, Papnövelde út 8. II. em. 26.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

## Tömegspektrometria: múlt és jelen

KIRÁLY MÁRTON<sup>1</sup>, DALMADINÉ KISS BORBÁLA<sup>1</sup>, VÉKEY KÁROLY<sup>2</sup>, ANTAL ISTVÁN<sup>1</sup>,  
LUDÁNYI KRISZTINA<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9

<sup>2</sup>MTA Természettudományi Kutatóközpont, Műszercentrum, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2

\*Levelezési cím: ludanyi.krisztina@pharma.semmelweis-univ.hu

### Summary

KIRÁLY, M., DALMADI-KISS, B., VÉKEY, K., ANTAL, I., LUDÁNYI, K.: **Mass spectrometry: past and present**

Mass spectrometry is a highly sensitive high-throughput instrumental analytical technique. It is used to determine the molecular mass, but also gives information on molecular structure and is used for quantitation as well. Although it was developed over 100 years ago, it continues to evolve, both with respect to figures of merit (like sensitivity) and with respect to applications in various novel fields of science and technology. Mass spectrometry is capable of studying macromolecules (like proteins and protein complexes), and has very high sensitivity, now compounds at the atto- or zeptomol level can also be studied. Mass spectrometry can be coupled to separation techniques, and can be used to analyze complex mixtures, trace level compounds in biological matrices like active pharmaceutical ingredients or metabolites. In recent years in proteomics research has become a major new direction. In the present review we briefly introduce basic mass spectrometry techniques (ion sources, analyzers), combinations with chromatography (GC/MS, HPLC/MS), CE/MS and tandem mass spectrometry. We also introduce two novel methods, mass spectrometry „imaging” and „lab-on-a-chip” technology.

**Keywords:** mass spectrometry, instrumentation, coupled techniques

### Összefoglalás

A tömegspektrometria olyan nagy érzékenységgű és nagy áteresztőképességű műszeres analitikai technika, amelynek segítségével meghatározható a molekulák tömege, információ nyerhető a szerkezetről és mennyiségről. A módszer több, mint 100 éves múltja ellenére napjainkban is folyamatosan fejlődik, ma már több száz ezer Da molekulatömegű, attomolnyi, femtomolnyi anyagmennyiség kimutatására is alkalmas. A tömegspektrometriát elválasztástechnikai módszerekkel kapcsolva anyagkeverékek, nyomszennyezések, biológiai mátrixban lévő komponensek (gyógyszerhatóanyagok, metabolitok stb.) meghatározására használják, és az utóbbi években a proteomikai kutatásoknak is egyik fő analitikai módszerévé vált. Munkánk célja, hogy bemutassuk a napjainkban széles körben használt tömegspektrometriás módszereket (ionforrások, analizátorok), a kromatográfiás rendszerekkel kapcsolt technikákat (GC/MS, HPLC/MS, CE/MS), a legújabb módszer- és készülékfejlesztéseket, ill. ismertessük a leggyakrabban alkalmazott tandem tömegspektrometriás technikákat. Külön fejezetben mutatjuk be a legújabb készülék- és módszerfejlesztési irányokat, mint az ún. „imaging” és „lab on a chip” technikák.

**Kulcsszavak:** tömegspektrometria, tömegspektrometriás készülékek, kapcsolt technikák

### 1. Bevezetés

A tömegspektrometria – a mágneses magrezonancia spektroszkópia mellett – a szerves szintetikus és természetes eredetű vegyületek illetve a gyógyszerek és metabolitjaik szerkezetvizsgálatának egyik legfontosabb módszere.

Az utóbbi években, évtizedekben a tömegspektrometria alapvető változásokon ment keresztül. Az új mintabeviteli módszerek (folyadékkromatográfia, kapilláris elektroforézis) és az új ionizációs technikák nagymértékben megkönnyítették és hatékonyabbá tették anyagkeverékek, nyomszennyezések, ill. biológiai mátrixban lévő anyagok vizsgálatát. A ma már hagyományosnak tekinthető és csak illékony komponensek vizsgálatára alkalmas elektronütközéses (EI) és kémiai (CI) ioni-

záció mellett „kíméletesebb” ionizációs módszerek nyertek teret (pl. mátrixszal segített lézerdeszorpciós technika, MALDI; atmoszférikus nyomású fotoionizáció, APPI; atmoszférikus nyomású kémiai ionizáció, APCI; elektroporlasztásos ionizáció, ESI), amelyek a tömegspektrometria alkalmazhatóságát poláros és nagy molekulatömegű, ill. bomlékony, termolabilis anyagokra is kiterjesztették. Az analizátorok fejlődésével (orbitrap, FT-ICR) a molekulák tömege akár tízed ppm pontossággal is meghatározható, ami lehetővé teszi az elemi összetétel megadását. Ennek különösen a nagy molekulatömegű vegyületek – fehérjék, glikoproteinek – szekvencia meghatározásakor van jelentősége.

Az új ionizációs lehetőségek, ill. a műszerteknikai fejlesztések lehetővé tették a tandem

tömegspektrometria (MS/MS) széles körű elterjedését is, amely a vizsgált vegyületről a korábbinál sokkal részletesebb információt szolgáltat. Anyagkeverékek vizsgálata esetén MS/MS technikával az egyes komponensekről „tisztá” spektrum nyerhető, amely segítségével az előzetes mintaeltávolítás, ill. tisztítás hatékonyabbá vagy nélkülözhetővé válik. Egyes jellegzetes fragmentációs folyamatok tandem tömegspektrometriával történő monitorozásával adott szerkezeti egységet tartalmazó molekulák azonosíthatók. A tandem tömegspektrometria analitikai alkalmazása mellett igen fontos szerepet játszik gázfázisú ionkémiai alapkutatásokban is. Segítségével lehetőség nyílik az ionok finomszerkezetének tanulmányozására, a gázfázisban lejátszódó reakciók energetikai jellemzőinek vizsgálatára.

Az utóbbi évek biológiai kutatási irányai (pl. extracelluláris vezikulák, testnedvek, szövetek, nagy molekulatömegű, poszttranszlációs módosításokat is tartalmazó biológiailag aktív vegyületek, biológiai készítmények, stb. vizsgálata) speciális igényeket támasztanak a műszeres analitikai technikákkal szemben. Ezt tükrözik az utóbbi évek készülékfejlesztései, így pl. a képalkotó („imaging”) tömegspektrometria ill. a „lab on a chip” technika.

Az 1910-es évek elején, amikor J.J. Thomson megépítette az első „tömegspektrográfot”, még valószínűleg nem gondolta, hogy 100 év alatt milyen fejlődésen megy keresztül ez a tudományterület és milyen széles körben nyújt használható információt az alkalmazott és az elméleti kutatásokban is. Thomson 1913-ban így vélekedett a tömegspektrometriáról: „Biztos vagyok benne, hogy a tömegspektrometriával számos kémiai problémát sokkal könnyebben meg lehet oldani, mint bármely más módszerrel. A módszer még a spektrum analízisnél is érzékenyebb. Rendkívül kis mennyiségű mintát igényel és ennek sem kell különösen tisztának lennie...” [1]. Ma hasonló gondolatot fogalmaznak meg a tandem tömegspektrometriáról: „ugyanaz a leírás a tandem tömegspektrometriára (MS/MS) még inkább igaz” [2].

## 2. A tömegspektrometria története

A módszer elvének felfedezése egészen a 19. századi nagy felfedezések koráig nyúlik vissza (Dalton atommodell 1803, Mengyejelev periódusos rendszer 1869), amikor 1886-ban E. Goldstein, német fizikus újfajta sugárzást észlelt. Egy alacsony

nyomású gázt tartalmazó csőben elektromos kisüléseket hozott létre, amelynek haladási iránya elmentes volt a negatív töltések által alkotott katód-sugárzással. Ezt a jelenséget „csősugaraknak” (canal-rays) nevezte el. Ebből a felfedezésből kiindulva később W. Wien bizonyította be, hogy a csősugarakat pozitív töltésű részecskék alkotják, a sugarak mágneses és elektromos tér segítségével elteríthetők.

1905-ben kezdte meg kísérleteit ezen elvi alapok ismeretében J. J. Thomson, aki a sugarak kitérését vizsgálta az első általa épített „tömegspektrográfban” gázok parabolikus tömegspektrománának felvételével. A vizsgálatok során azt figyelte meg, hogy a „tömegspektrográffal” való mérés során akkor is felbomlik a jel, ha állandó az elektromos és mágneses térerősség [3] és az eltérülés iránya merőlegesen parabolikus a haladási iránnyal, mértéke pedig függ a részecskék töltés/tömeg arányától (később a „tömegspektroszkópia” áttért a jobban értelmezhető tömeg/töltés mértékegységére). Az x,y irányú eltérülés az  $x = c_1 (e/m)$



1. ábra: A londoni Science Museumban látható tömegspektrometriás analízátor (saját fotó)



(( $E/v^2$ ) és  $y = c_2 (e/m) (B/v)$  összefüggésekkel írható le, amely alapján megállapította, hogy az  $y$  irányba való kitérés a mágneses tértől ( $B$ ), az  $x$  irányba történő kitérés az elektromos tértől ( $E$ ) függ. Azt is tapasztalta, hogy ha a mágneses tér segítségével eltérített sugarak egy vékony résen áthaladva és felbontva érik el a detektort (fényérzékeny lemezt), akkor a zaj nagymértékben csökkenthető. Ezzel létrehozta az első „szkenning tömegspektrográfot”. Később a módszer elnevezése „tömegspektroszkópiára” változott, ami annyiban tér el a ma használatos „tömegspektrometriától”, hogy az ionok detektálása már nem fényérzékeny lemezekkel, hanem elektronsokszorozóval vagy más elektronikus eszközzel történik. Asszisztense az a *F. W. Aston* volt, aki 1922-ben Nobel-díjat kapott a tömegspektrometria területén elért eredményeiért és a stabil izotópok felfedezéséért (**1. ábra**) [4, 5].

A 20. században a módszer dinamikusan fejlődött, például az 1940-es években a tömegspektrometriás mérések jelentős mértékben hozzájárultak a sugárzó izotópok kutatásához és – mint analitikai módszer – a kőolajiparban is sikerrel alkalmazták. Az idők során új ionizációs technikákat és analizátorokat fejlesztettek, amelyek segítségével egyre inkább szélesedett a tömegspektrometria felhasználási lehetőségeinek köre (**2. ábra**). Ezekért a kutatásokért/készülékfejlesztésekért az elmúlt évtizedekben több Nobel-díjat adtak át: 1989-ben az ioncsapda analizátor kifejlesztéséért *W. Paul*, legutóbb pedig 2002-ben az ESI makromolekulák vizsgálatában történő alkalmazásáért valamint a MALDI ionizáció kifejlesztéséért *J. B. Fenn* és *K. Tanaka* [6, 7] vehette át az elismerést. Az **I. táblázatban** összefoglaltuk a tömegspektrometria fejlődésének főbb állomásait.

Napjainkban a tömegspektrometria talán egyik legérdekesebb alkalmazási területe az űrkutatás (**3. ábra**). A naprendszer vizsgálatára használt szondákban olyan miniatürizált tömegspektrométerek (pl. L2MS) találhatók, amelyeket az űrben lévő por- és gázrészecskék elemzésére fejlesztettek ki [8, 9]. A Mars körül keringő egység és a bolygón dolgozó Marsjáró is gázkromatográffal kapcsolt tömegspektrométerrel (GC-MS) vizsgálja az élet nyomait [10].

Bár a 21. században olyan nagy felfedezések még váratnak magukra, mint az előző évszázadban voltak, de természetesen az utóbbi években sem álltak meg a készülék- és módszerfejlesztések. Ezek főként a biológiai rendszerek vizsgálatára alkalmas technikákra fókuszálnak, mint a század végén megjelent képekalkáló „imaging” technikák,



2. ábra: Hármaskvadrupól tömegspektrométer a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézetében (saját fotó)

ill. a miniatürizálás tökéletesítése a cél a „lab on a chip” rendszerek fejlesztésével.

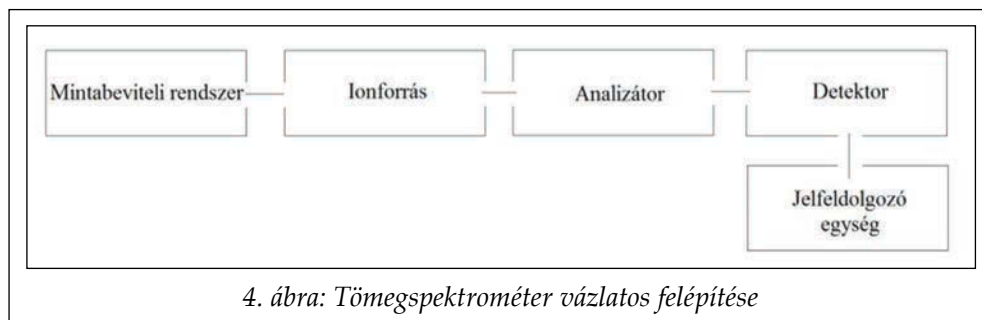
### 3. Tömegspektrometriás módszerek, a tömegspektrométer felépítése

A tömegspektrométer öt fő részből épül fel: (1) a mintabeviteli rendszer segítségével juttatják a készülőbe a molekulákat, (2) az ionforrásban történik a molekulák ionizálása, majd (3) az analizátorban a pozitív vagy negatív töltésű ionok tömeg/töltés ( $m/z$ ) értékük szerint elválnak, (4) a detektor felerősíti a jeleket és detektálja az ionokat, (5) az adatfeldolgozó egység jeleníti meg az ún. tömegspektrumot (**4. ábra**).

A tömegspektrumban a csúcsok helye a molekulatömeget ( $M$ ) mutatja meg (atomi tömeg/töltés,  $m/z$  egységben), a csúcs intenzitása (görbe alatti



3. ábra: „NASA Curiosity Rover”: tömegspektrométer a Marson [11]

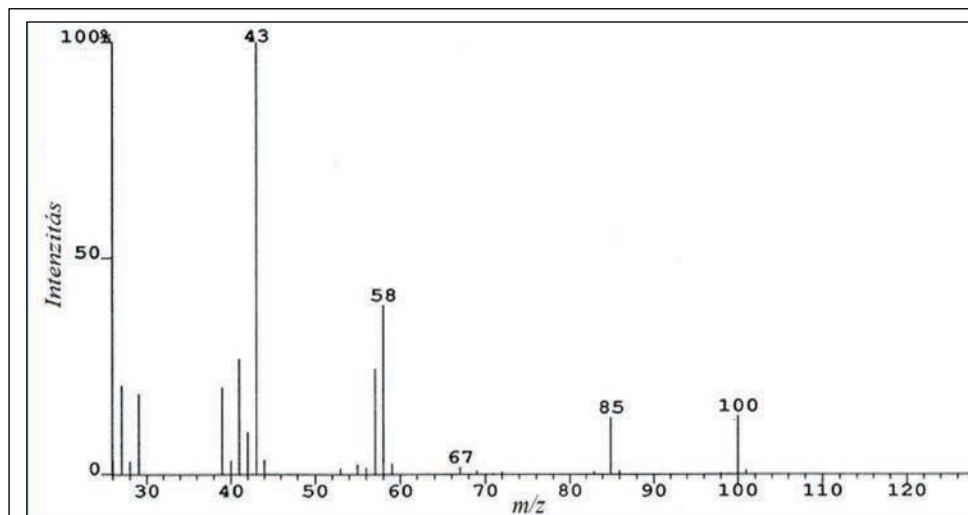


területe) pedig a bevitt anyagmennyiséggel arányos (5. ábra). A molekulatömeg mellett észlelhető csúcsok ( $M+1$ ,  $M+2$  Da) az izotóp csúcsoktól származnak, tömegük és intenzitásuk a molekula szerkezetének meghatározásában játszik szerepet (pl. 33% intenzitású,  $M+2$  Da csúcs klóratom jelenlétére utal) [12]. A spektrumban ún. fragmens ionok is jelen lehetnek, amelyek tömegéből a molekula szerkezetére (szerkezeti egységekre) lehet következtetni.

### 3.1. Ionizáció, ionforrások

#### Elektronütközéses ionizáció

Az elektronütközéses ionizáció során vákuumban elektron nyalábbal ütköztetik a molekulát, amelynek hatására pozitív vagy negatív töltésű ún. gyökionok keletkeznek. Az ionok tipikusan gerjesztett állapotba kerülnek, és jelentős fragmentáció is észlelhető. A módszer mennyiségi és minőségi elemzésre is alkalmas. Hátránya, hogy termikusan érzékeny anyagok, sók és kb. 600-1000 Da-nál nagyobb molekulatömegű komponensek nem vizsgálhatók ily módon, esetenként a molekulaion sem észlelhető [13].



5. ábra: Tömegspektrum

#### Kémiai ionizáció

A kémiai ionizáció során a mintát reagensgázzal (pl. metán, ammónia) töltött ionforrásba vezetik, ahol a mintából protonált molekulák, esetenként ion-adduktok (pl.

$[M+NH_4^+]$ ) keletkeznek. A módszer előnye, hogy a kisebb reakciókészségű zárt elektronhéjú ionok miatt nem történik fragmentáció, így a molekulaion könnyebben azonosítható [3].

#### Porlasztásos technikák: ESI, APCI, APPI, DESI

ESI esetén a légköri nyomáson lévő ionforrásban a folyadék áramban lévő mintát porlasztják és a porlasztó tűre kapcsolt nagyfeszültséggel ionizálják. A keletkezett töltéssel rendelkező aeroszol cseppek mérete a magas ionforrás hőmérséklet és a szárítógáz hatására csökken, elérve a kritikus töltéssűrűséget Coulomb robbanás következik be, amelynek hatására ionok keletkeznek. A módszer nagy molekulatömegű (akár több százezer Da), poláros vegyületek meghatározására alkalmas, mert akár százszoros töltésű protonált vagy alkáli addukt ionok is keletkezhetnek [14].

APCI esetén a légköri nyomáson lévő ionforrásban a folyadék áramban lévő mintát porlasztják, majd az ionforrásban lévő inert gázplazmában korona kisülések hatására következik be az ionizáció. A kis és közepes molekulatömegű (1000 Da alatt), közepesen poláros vegyületek vizsgálatára használják, a spektrumban egyszeres töltésű protonált molekulaion látható [15].

Az APPI esetén a légköri nyomáson lévő ionforrásban a folyadék áramban lévő mintát porlasztják, majd nagy energiájú fotonokkal történő ütközések révén keletkeznek az ionok. A módszer főként kisebb molekulatömegű (1000 Da alatt) apoláros vegyületek gyökionjának vagy protonált molekulaionjának meghatározására alkalmas [15].



A deszorpció elektrospray (DESI) technika az ESI egyik legújabb változata, ami úgy működik, mint egy hagyományos elektrospray ionizációs forrás, de a sprayben keletkezett töltött aeroszol (mikro) cseppeket a vizsgálandó felületre irányítják és azok a felülettel ütköznek. Az ütközés során keletkezett, felületi molekulákat tartalmazó másodlagos cseppek az ESI-hez hasonló módon alakulnak gázfázisú ionokká. Nagy előnye, hogy felületek vizsgálatára alkalmas [16].

#### *Deszorpció ionizáció: MALDI*

A mintát egy ún. mátrixszal (pl. fahéjsav) együtt kristályosítják, majd az ionforrásban egy lézer segítségével ionizálják [13]. A mátrix a lézer energiáját elnyeli és elősegíti az ionizációt, ezért poláros kis és makromolekulák (pl. peptidek, proteinek) is vizsgálhatók. A módszer rendkívül érzékeny, akár  $10^{-21}$  mol anyagmennyiség is meghatározható.

#### *3.2. Kisfelbontású (IT, kvadrupól) és nagyfelbontású (TOF, QTOF, Orbitrap, FTMS, IMS) tömegspektrométerek, analizátorok*

##### *Kvadrupól (Q)*

A kvadrupól analizátor kvantitatív (széles lineáritási tartomány) és kvalitatív vizsgálatokra egyaránt alkalmas, viszonylag alacsony ára és robusztussága miatt az egyik leggyakrabban használt készülék típus. A módszer elve, hogy az analizátor négy, egymással szemben elhelyezett rúdaira azonos polaritású váltóáramot kapcsolnak, az így létrejövő térben az ionok oszcilláló mozgással haladnak keresztül. Az ionok – mozgási és kinetikus energiájuktól függően – időben elkülönülnek egymástól, azaz  $m/z$  értéküknek megfelelően detektálhatók. A tandem tömegspektrometriában gyakran használt analizátor hármaskvadrupól és kvadrupól-TOF kombinációban [17].

##### *Ioncsapda (IT)*

A módszert rendkívüli érzékenysége miatt igen gyakran használják szerkezetkutató célokra. Az analizátor egy végtelenített kvadrupól analizátornak tekinthető, amit két lezáró (sapka) elektród határol. Az analizátorra kapcsolt nagyfrekvenciás váltóáram hatására létrejövő elektromos térben mozognak az ionok, amelyek közül csak egy adott  $m/z$  értékű tud kilépni az analizátorból. A csapdában az ionok gázmolekulákkal ütközhetnek, majd

ezt követően fragmentálódhatnak is. A módszer alkalmas tandem tömegspektrometriás vizsgálatokra: szerkezet meghatározásra ill. több reakció egymást követő vizsgálatára ( $MS^n$ ). Hátránya, hogy mennyiségi analízisre csak korlátozottan használható (szűk lineáritási tartomány). Gyakran használják más analizátorokkal (főként orbitrappal ill. FT-MS-sel) kombinálva [18].

##### *Orbitrap*

Az orbitrap az ioncsapda elvén működő tömeganalizátor, ahol egy központi elektród körül erős elektromos térben körpályán mozognak az ionok és az ionok rezgési frekvenciáját detektor lemezek érzékelik. Az ionok rezgési frekvenciája függ a tömeg/töltés arányától. Az orbitrap felbontása és érzékenysége megközelíti az FT-ICR készülékekét, de előnye velük szemben, hogy robusztusabb és nem tartalmaz drága szupravezető mágneset. Leggyakrabban proteomikai vizsgálatokban ill. metabolitkutatásban használják [19-21].

##### *Repülési idő analizátor (TOF)*

Az analizátor csőben a repülő ionok eltérő sebességük miatt eltérő idő alatt haladnak át, ami az ionok  $m/z$  értékével arányos. A TOF alkalmas nagy felbontású mérések elvégzésére, amely segítségével a molekula tömege akár néhány tized ppm pontossággal is meghatározható [22].

##### *Fourier transzformációs tömegspektrometria (FTICR)*

Az ion-ciklotron az analizátorok körében újgenerációs készüléknek tekinthető. Az ionizált minta erős mágneses térben ún. ciklotron-frekvencián oszcillál, mely az ionok  $m/z$  értékétől függ. Mozgás közben az ionok a mérőelektródban jelet indukálnak, amit Fourier transzformációval alakítanak át tömegspektrummá. Az FTMS a legnagyobb felbontású analizátor, mely speciális MS/MS vizsgálatokra is alkalmas. Leggyakrabban intakt fehérjék szekvenciájának meghatározására használják [12, 20, 23, 24].

##### *Ionmobilitás analizátor (IMS)*

Az ionizált minta egy alacsony nyomású, gázzal töltött repülési csőbe érkezik. Az ionok a repülési csőben lévő elektromos potenciálkülönbség hatására mozognak, gáz molekulákkal ütköznek, amelynek következtében az ionok sebessége csök-

ken. Keresztülhaladva a repülési csövön, a cső végén az ionok egy fémlemeznek ütközve kisülnek, így detektálhatók, vagy tovább haladnak egy kvadrupól ill. TOF MS-be. Az ionok repülési sebességét az ion tömege és a gázmolekulákkal történt ütközések száma határozza meg, amit a molekula alakja és mérete befolyásol. A módszer alkalmas konformer ionok megkülönböztetésére [25].

#### 4. Kapcsolt technikák

A tömegspektrometriás rendszereket gyakran kapcsolják elválasztási technikákkal, ezzel növelve az MS szelektivitását és növelve a mérések jel/zaj értékét. On-line kapcsolás megvalósítható gázkromatográffal, folyadékkromatográfiás rendszerrel, ill. kapilláris elektroforézissel is.

##### *Gázkromatográfia-tömegspektrometria (GC-MS)*

A GC-MS technika a legrégebbi on-line rendszer, amely EI/CI kombinált forrással működik. A gázkromatográfról a gázáram közvetlenül a tömegspektrométer vákuumban lévő ionforrásába jut. Előnye, hogy spektrumkönyvtárak segítségével a molekulák EI spektrumuk alapján (molekulaion és fragmens ionok) azonosíthatók. Hátránya azonban, hogy csak gázkromatografálható vegyületek vizsgálhatók, így poláros, hőérzékeny vagy nagy molekulatömegű vegyületek analízisére a módszer nem alkalmas.

##### *Folyadékkromatográfia-tömegspektrometria (HPLC-MS)*

Az atmoszférikus nyomáson működő ionforrások kifejlesztésével az 1990-es évektől lehetőség nyílt a tömegspektrométer folyadékkromatográffal történő kapcsolására. Az új, szinte a teljes polaritási tartományt lefedő ionforrásokkal vizsgálhatók az apoláros metabolitok (APPI), a közepesen poláros gyógyszer-molekulák (APCI) és a nagy molekulatömegű fehérjék, oligonukleotidok, glikoproteinek (ESI) is. A GC-MS és a HPLC-MS ma már rutin analitikai módszernek tekinthető [26].

##### *Kapilláris elektroforézis-tömegspektrometria (CE-MS)*

A kapilláris elektroforézissel történő tömegspektrometriás on-line kapcsolás különböző technikai problémák miatt ma még nem rutin analitikai módszer. Előnye a nagy kapillárelektroforetikus felbontás és érzékenység [27].

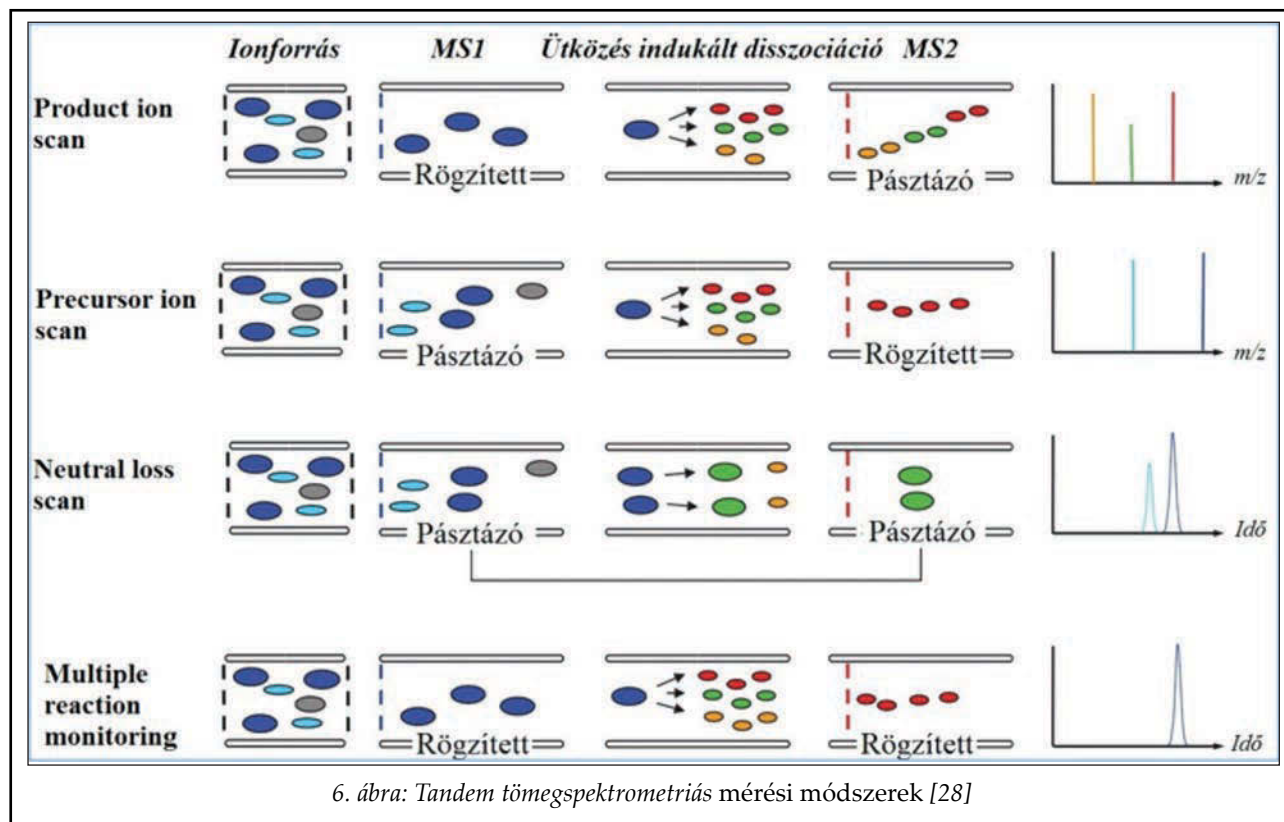
#### 5. Tandem tömegspektrometria

Tandem tömegspektrometriának nevezik azokat a módszereket, amelyek során gázfázisú fragmentációs folyamatokban anyaion-leányion kapcsolat határozható meg. Az ionizációt követően a kiválasztott iont újabb reakcióba viszik és az így (vagy az esetleg bekövetkező spontán bomlás során) nyert fragmenseket tömeg/töltés értékük szerint szétválasztják: a kiválasztott iont (molekulaiont vagy fragmens iont) az első analizátor után az ütközési cellában tovább gerjesztik, ahol gáz molekulákkal ütközik, fragmentálódik és a keletkezett fragmens ionok a következő analizátorban  $m/z$  szerint detektálhatók. Ily módon lehetőség van a tömegspektrumban észlelt minden ionról tömegspektrum felvételére, amelyek segítségével információ nyerhető az ionok szerkezetéről [13].

A tandem tömegspektrometria központi kérdése a vizsgálandó ion belső energiája. Amennyiben az ion belső energiája elegendő arra, hogy a vizsgált ion spontán bomoljon, akkor ún. metastabilis ion keletkezik, a lejátszódó folyamatot metastabilis folyamatnak nevezik. Gyakran szükséges azonban a kiválasztott ion belső energiájának növelése azért, hogy az ion nagyobb mértékben, ill. más úton fragmentálódjon. Ennek a gyakorlatban legelterjedtebb módja az ionok semleges gáz molekulákkal történő ütköztetése. Ezt a módszert ütközésses aktivációnak vagy ütközés keltette fragmentációnak (CID vagy CAD) nevezik. A folyamat elsődleges célja az ionok másodlagos gerjesztése, de az ütközés során más folyamatok, pl. töltéscsere, szóródás vagy kémiai reakciók is bekövetkezhetnek, amelyek további szerkezeti információt szolgáltathatnak.

A tandem tömegspektrometriát különböző módszerekkel, különböző készüléktípusokkal lehet megvalósítani. A „product ion scan” (termék ion pásztázás) mérésekben az anyaion fragmentálásával keletkező „töredék” ionok alapján meghatározható a molekula szerkezete; „precursor ion scan” (fragmens ion pásztázás) módban a jellegzetes fragmensekből lehet következtetni a molekulaionra; „neutral loss” (semleges molekula veszteség) vizsgálatokban semleges molekularész lehasadásával monitorozható a molekula; a „multiple ion monitoring vagy multiple reaction mode (MRM)” (fragmentációs átmenet monitorozás) alkalmas a fragmens átmenetek monitorozására, mely a mennyiségi meghatározás legszelektívebb és legérzékenyebb módja (6. ábra).

A jelenleg legelterjedtebb MS/MS készülékek a



„hármás” kvadrupól („triple” quadrupol, QQQ) tömegspektrométerek. Ezekben a készülékekben az első és harmadik kvadrupól tömeganalizátorként működik, míg a közöttük lévő (második) kvadrupól az ütközési cella. Előnye, hogy a készülék egyszerűen kapcsolható elválasztástechnikai módszerekkel és mind az anyaion, mind a leányion egységnyi felbontással választható el.

A modern repülési idő tömegspektrométerek (TOF) is alkalmasak MS/MS kísérletek megvalósítására. Ebben az esetben a kiválasztott ionra vonatkozó információt nem két analizátor összekapcsolásával, ill. két egység összehangolt működésével nyerik, hanem az anyaion egy ún. ionkapuval választható ki, amely csak egy szűk idő intervallumban engedi át a forrásból a keletkezett ionokat. A keletkező fragmenseket egy ion-reflektor segítségével analizálják. Ezt a módszert „post source decay” (PSD) technikának nevezik.

Az ioncsapda és Fourier transzformációs ion ciklotron rezonancia tömegspektrométerek közös jellemzője, hogy a folyamatokat nem térben, hanem időben választják szét. Ezek segítségével lehetőség van többlépcsős reakciók vizsgálatára (MRM). Az ioncsapdás és Fourier transzformációs MS/MS vizsgálatok során a kiválasztott anyaion kivételével az összes többi ion kilökődik a cellából az ionizáció után. Az anyaion gerjesztésével a CID

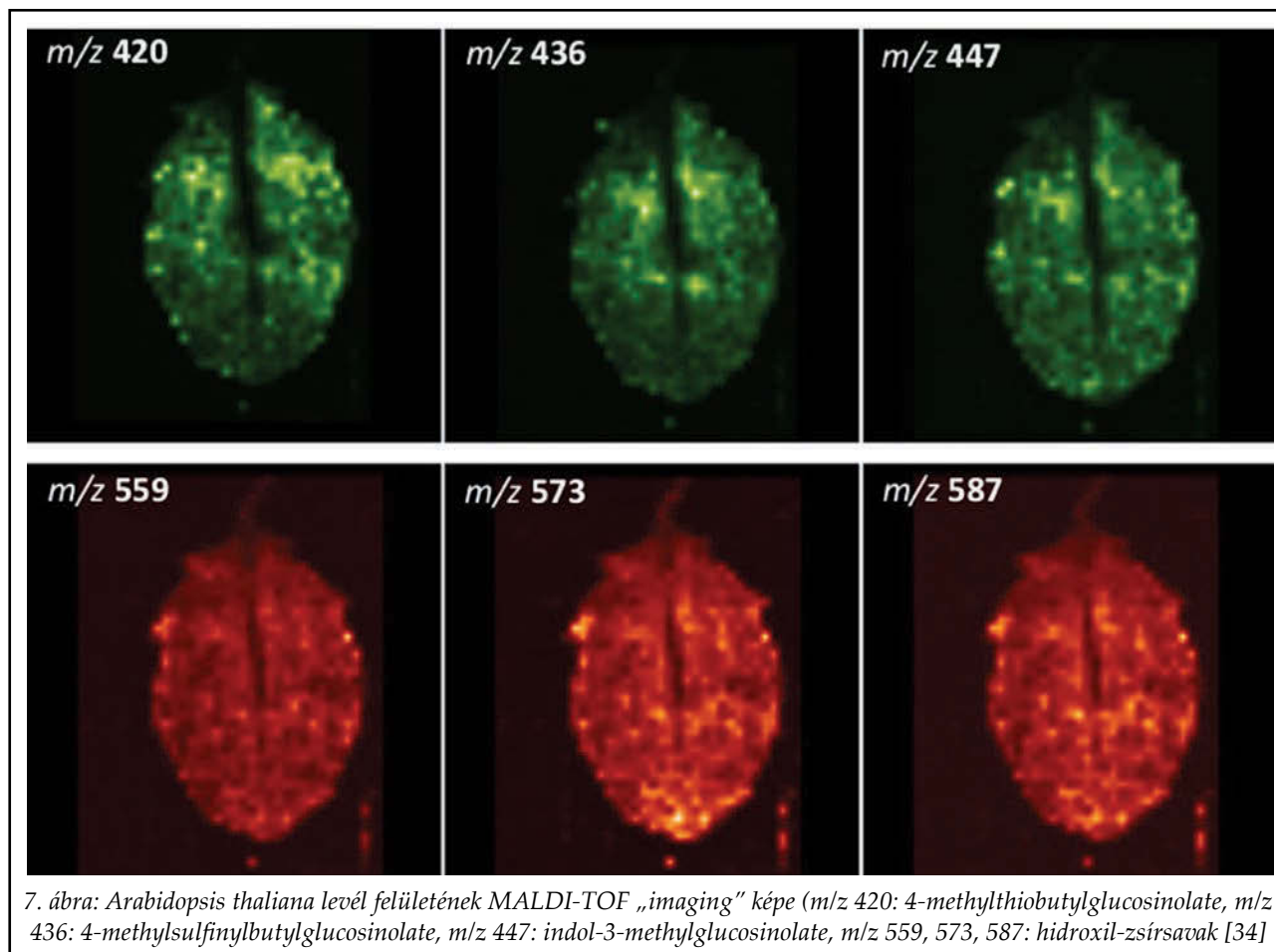
folyamatban leányionok keletkeznek és így nyerik az MS/MS spektrumot. FT-MS esetén az anya és leányionok tömegét nagyfelbontással lehet meghatározni.

Lehetőség van az előbbieken ismertetett technikák kombinálására, ezek az ún. hibrid készülékek. A legelterjedtebb hibrid rendszerek a kvadrupól-repülési idő ill. a kvadrupól-ioncsapda készülékek. Mindkét készüléktípust széles körben használják metabolitok azonosítására, fehérjék peptidszenkvenciájának meghatározására, oligoszacharidok vizsgálatára [12].

## 6. Új irányzatok: „imaging” és „lab on a chip”

Az utóbbi években az analitikai vizsgálatok területén két új irányvonal vált jellemzővé: a készülékek miniaturizálása és a képképző technikák információ szolgáltatásának növelése. Ennek oka főként olyan biológiai kutatások előtérbe kerülése, amelyek egyre kisebb mintamennyiségek vizsgálatát igénylik komplex biológiai rendszerek roncsolás mentes analizálásával.

Kis mennyiségű, komplex minták vizsgálatára alkalmas az ún. „lab on a chip” technológia, amely az utóbbi évek egyik legígéretesebb fejlesztése. Ezekkel a rendszerekkel lehetőség van akár nanoliternyi folyadékmennyiség gyors vizsgálatára egy



néhány négyzetcentiméteres chippen, amely tartalmazza az elválasztáshoz szükséges kapillárist (mikrofluid csatorna), ehhez illesztik a nanospray interfészt és az eluens áramoltatásához szükséges elektronikát. A rendszer egyik speciális kialakítása a mikrochip elektroforézis-tömegspektrometria (microchip electrophoresis MCE-MS) [29, 30]. A módszert leggyakrabban biomolekulák vizsgálatára használják [31].

A MALDI „imaging” eljárás során egy szöveti metszet különböző pontjairól lézer deszorpciós ionizációval nyerhető az adott pontban található molekulákról tömegspektrum. A technika nagy előnye, hogy segítségével meghatározható a mintában lévő komponensek megoszlása az adott szervezetben illetve szövetben. A módszer alkalmas a szövetekben lévő komponensek azonosítására és térbeli eloszlásuk meghatározására is [32, 33].

## 7. Összefoglalás

A tömegspektrometria széles körben elterjedt nagyműszeres analitikai technika, az orvostudo-

mány (biológiai kutatások) és a gyógyszerkutatás/fejlesztés szinte valamennyi területén használják. A technika nagy érzékenységgű, nagy áteresztőképességgű, flexibilis és rendkívül szelektív. Gyors mennyiségi és minőségi meghatározást tesz lehetővé kis és nagy molekulatömegű apoláros és poláros vegyületek esetén egyaránt. Tiszta, homogén vegyületeken kívül bonyolult keverékek, biológiai ill. gyógyszer technológiai rendszerek vizsgálatára is alkalmas. A módszer az elmúlt évszázadban folyamatosan fejlődött és ez a tendencia a mai napig sem állt meg. Ezt bizonyítják a tömegspektrometria területén elnyert fizikai és kémiai Nobel díjak is.

A bemutatott történeti áttekintés, ill. a „hagyományos” és új típusú készülékek, technikai megoldások azt mutatják, hogy a módszer 20. századi fejlődése a 21. században is folytatódik, pl. a tömegspektrometria alapú fehérje analitika napjainkban és a jövőben is az egyik legdinamikusabban fejlődő tudományterület. A készülékgyártással foglalkozó cégek jelentős fejlesztéseket hajtanak végre, amelyek részben az ún. „high-throughput” (nagy áteresztőképesség) növelésére,

részben a tömegfelbontás és érzékenység javítására fókuszálnak. Ezekkel a fejlesztésekkel, a módszerek optimalizálásával, új módszerek, protokollok kidolgozásával lehetőség nyílik a gyógyszerhordozó rendszerek és heterogén biológiai minták egyre pontosabb analizisére. A fejlesztések másik iránya a robotizálás. Bár ez a felhasználási irányvonal ma még kutatási fázisban van, a jövőben feltehetően egyre szélesebb körben használják majd.

### IRODALOM

1. Thomson, J.J.: Rays of Positive Electricity and Their Applications to Chemical Analysis. Longmass, London 1913.
2. Busch, K.L., Glish, G.L., McLuckey, S.A.: Mass Spectrometry/Mass Spectrometry: Techniques and Applications of Tandem Mass Spectrometry. VCH Publishers, New York, US, 1988. pp. 1-52.
3. <http://www.rsc.org/education/eic/issues/2010May/MassSpectrometryTheEarlyDays.asp> [2016. 02. 23.] Mass spectrometry - the early days.
4. Grayson, M.A.(ed): Measuring mass: from positive rays to proteins. ASMS, US, 2002. pp. 1-67.
5. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/) [2016. 02. 22.] All Nobel Prizes in Chemistry.
6. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2002/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2002/) [2016 02. 22.] The Nobel Prize in Chemistry.
7. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/) [2016. 02. 22.] All Nobel Prizes in Physics.
8. <http://www.spectroscopynow.com/details/ezone/13c107c63ba/Miniature-mass-spec-for-space-Prototype-dual-laser-TOF-for-aromatic-organic-comp.html?&tzcheck=1&tzcheck=1&tzcheck=1> [2016. 02. 22.] Down, S. Miniature mass spec for space: Prototype dual laser TOF for aromatic organic compounds.
9. Getty, S.A., et al.: Rapid Commun Mass Spectrom. 26, 2786-2790 (2012)
10. [http://science.gsfc.nasa.gov/699/currentprojects699\\_3.html](http://science.gsfc.nasa.gov/699/currentprojects699_3.html) [2016. 02. 22.] Sample Analysis At Mars.
11. <http://phys.org/news/2011-02-laser-ion-funnel-mass-spectrometry-martian.html> [2016. 02. 22.] Laser-ion funnel mass spectrometry makes search for Martian life easier.
12. Somogyi, A.: Mass spectrometry instrumentation and techniques. In: Vékey, K., Telekes, A., Vértés, Á. (ed): Medical applications of mass spectrometry. Elsevier, The Netherlands, 2002. pp. 93-137.
13. Herbert C. G., Johnstone R.A.W.: Mass spectrometry basics. CRC Press LLC, US. 2002. pp. 1-63.
14. Fenn, J., et al.: Science 246, 64-71 (1989)
15. Bruins, A.P.: Mass Spectrometry Reviews 10, 53-77 (1991)
16. Takáts, Z., et al.: Science, 306, 471-473. (2004)
17. Syed, S.U.A.H., Maher S., Taylor S.: Journal of Mass Spectrometry 48, 1325-1339 (2013)
18. Blaum, K.: Physics Reports 425, 1-78 (2006)
19. Hu, Q., et al.: Journal of Mass Spectrometry 40, 430-443 (2005)
20. Clench, M.L., Tetler L.W.: CHROMATOGRAPHY: GAS. In: Wilson, I.D. (ed): Encyclopedia of Separation Science. Academic Press, Elsevier Ltd., Ron Mobed, Philadelphia, Pennsylvania, 2000 pp. 448-455
21. Scigelova, M., Makarov A.: Proteomics 6, 16-21 (2006)
22. Mirsaleh-Kohan, N., Robertson W.D., Compton R.N.: Mass Spectrometry Reviews 27 237-285 (2008)
23. Marshall, A. G., Hendrickson, C.L., Jackson, G.: Mass Spectrometry Reviews 17, 1-35 (1998)
24. Scigelova, M., et al.:Molecular & Cellular Proteomics 10, 1-19 (2011)
25. Kanu, A.B., et al.: Journal of Mass Spectrometry 43, 1-22 (2008)
26. Ardrey, R.E.: Liquid chromatography-mass spectrometry : an introduction. John Wiley & Sons Ltd, England, 2003. pp. 129-150
27. Hamdan M., Righetti, P.G.: ELECTROPHORESIS, Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, In: Wilson, I.D. (ed): Encyclopedia of Separation Science Academic Press, Elsevier Ltd., Ron Mobed, Philadelphia, Pennsylvania, 2000. pp. 1188-1194
28. Domon, B., Aebersold, R.: Science 312, 212-217 (2006)
29. Shinohara, H., et al.: Sensors and Actuators B: Chemical 132, 368-373 (2008)
30. Volpatti, L.R., Yetisen A.K.: Trends in Biotechnology 32, 347-350 (2014)
31. Oedit, A., et al.: Current Opinion in Biotechnology 31, 9-85 (2015)
32. Amstalden van Hove, E. R., Smith, D. F., Heeren, R.M.A.: Journal of Chromatography A 1217, 3946-3954 (2010)
33. Patel, E., et al.: Bioanalysis 7, 91-101 (2015)
34. Shroff, R., et al.: The Plant Journal 81, 961-972 (2015)

Érkezett: 2016. március 12.





## A biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészeti vonatkozásai I.

VESZELYNÉ KOTÁN EDIT<sup>1\*</sup>, MÉSZÁROS ÁGNES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uzsoki utcai Kórház Központi Gyógyszertár 1145 Budapest, Uzsoki u. 29-41.

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9.

\*Levelező szerző E-mail: veszelye@uzsoki.hu

### Summary

VESZELYNÉ KOTÁN E., MÉSZÁROS, Á.: *Therapeutic practice of bisphosphonate use and related Pharmaceutical issues I.*

The therapeutic use of Bisphosphonates was common in Hungary for the past two and a half decades. The main clinical application of Bisphosphonates is the therapy of osteoporosis and bone manifestations of malignant diseases. Patients' quality of life depends on the prevalence of the typical fragility fractures and their complications. Bisphosphonates are the basis of the therapy in both therapeutic areas, since they are able to decrease progression of the disease. In patients with good compliance adequate therapy is proven to minimize the number of bone fractures. In the present paper we summarize the pharmacological knowledge of the therapeutic use of Bisphosphonates in the two main therapeutic areas: osteoporosis and osseal manifestations of malignancies. In the second part of our paper we present analysis of the prescribed bisphosphonate drug use, reimbursed by the National Health Insurance Fund. Our results provide data on the changes of drug-use and reimbursement strategy of Bisphosphonates in Hungary. Our data highlights the fact that pharmacists have to pay a special attention to the growing aging population affected by osteoporosis, moreover there should be a special focus on osteoporotic patients, since there is a decreasing rate of treated patients. To help lowering this therapeutic gap in osteoporosis, pharmacists should take an active role in the therapy management.

**Key-words:** bisphosphonates, pharmaceutical therapy management, osteoporosis, bone-metastases

### Összefoglalás

A biszfoszfonátok alkalmazása Magyarországon két és fél évtizedes múltra tekint vissza. A gyógyszercsoport által érintett két legjelentősebb terápiás terület az osteoporosis és a malignus megbetegedések csonteseményeinek gyógyszeres terápiája. A betegek életminőségét az alapbetegség progressziójával gyakoribbá váló jellemző csonttörések és szövődemények kialakulása jelentősen befolyásolja. A biszfoszfonátok mindkét területen a gyógyszeres törésprevenció első lépcsőjét képező bázisszerek, melyek a betegség progresszióját lassítani képesek. Az adekvát terápia a betegek megfelelő terápiás hozzáállása esetén bizonyítottan csökkenti az alapbetegséghez társuló csonttörések kialakulásának valószínűségét. Jelen dolgozatban a gyógyszerészeti gondozás alapjaként foglalkozunk össze a hatóanyagcsoport alkalmazásával kapcsolatos gyakorlati ismereteket. A folytatásban a hatóanyagcsoport országos vényforgalmi adataiból készült elemzést mutatjuk be. Eredményeink a biszfoszfonátok alkalmazásában és finanszírozásában bekövetkezett változásokat tükrözik. A biszfoszfonát-csoport felhasználási adatai is alátámasztják, hogy az osteoporosis szempontjából veszélyeztetett betegpopuláció folyamatos növekedése mellett a terápiában részesülő betegek aránya csökken. Ezen terápiás szakadék megszüntetésére irányuló törekvések segítségével a gyakorló gyógyszerészek aktív szerepvállalására is szükség van.

**Kulcsszavak:** biszfoszfonát, gyógyszerészeti gondozás, osteoporosis, csontmetasztázis

### Bevezetés

A biszfoszfonátokat az 1990-es évek eleje óta alkalmazzák hazánkban. Elsőként bevezetett képviselőjük a malignus folyamatok csonteseményei és hypercalcaemia kezelésére jelenleg is alkalmazott klodronát volt. A gyógyszercsoport hatásmódjának kutatása a mai napig folyamatosan bővülő ismereteket nyújt, alkalmazásuk köre egyre kiterjedtebb. Az onkológiai indikáció mellett 2000-ben megjelent Magyarországon az osteoporosisban alkalmazott alendronát hatóanyagú első készítmény is. A bevezetés óta eltelt két és fél évtized során a

gyógyszercsoport két fő felhasználási területén gyűjtött ismereteket összegezve kapunk képet a biszfoszfonátok hatásmódjáról, az alkalmazás hátteréről, mellékhatásairól és interakcióiról, valamint az ezekkel kapcsolatos gyakorlati tudnivalókról. Az összegzés a gyógyszerész számára a hatóanyagcsoport mélyebb megismerését, a kapcsolódó gyógyszerészeti gondozás sarokpontjainak egységben való kezelését szolgálja. A csonttritkulás és a malignus betegségek csontmanifesztációinak talaján bekövetkező csonttörések megelőzése fontos feladat a betegek életminősége és az egészségügyi kiadások ésszerű felhasználása szempontjából.

ból is. A terápia során előforduló, sok esetben jelentős életminőség-csökkenést okozó mellékhatások nagy része megelőzhető, a betegek célzott gondozásával elkerülhető. A terápia idő előtti abbahagyása esetén a kívánt törési rizikócsökkentő hatás elmarad: betegnek és finanszírozónak egyaránt kárt okoz. A biszfoszfonátok helyes, körültekintő alkalmazása osteoporosisban és a malignus betegségek csontfolyamatainak kezelésében is bizonyítottan eredményre vezet, ennek ellenére az osteoporosisos betegcsoportban rendkívül nagy a terápiát abbahagyó betegek aránya. Problémát jelent továbbá, hogy amíg a csonttrikulás szempontjából veszélyeztetett betegek száma folyamatosan nő, a terápiában részesülő betegek aránya egyre csökken; ezen jelenleg is szélesedő terápiás szakadék csökkentésében az alapellátásban részt vevő gyógyszerészek aktív szerepvállalására is szükség van.

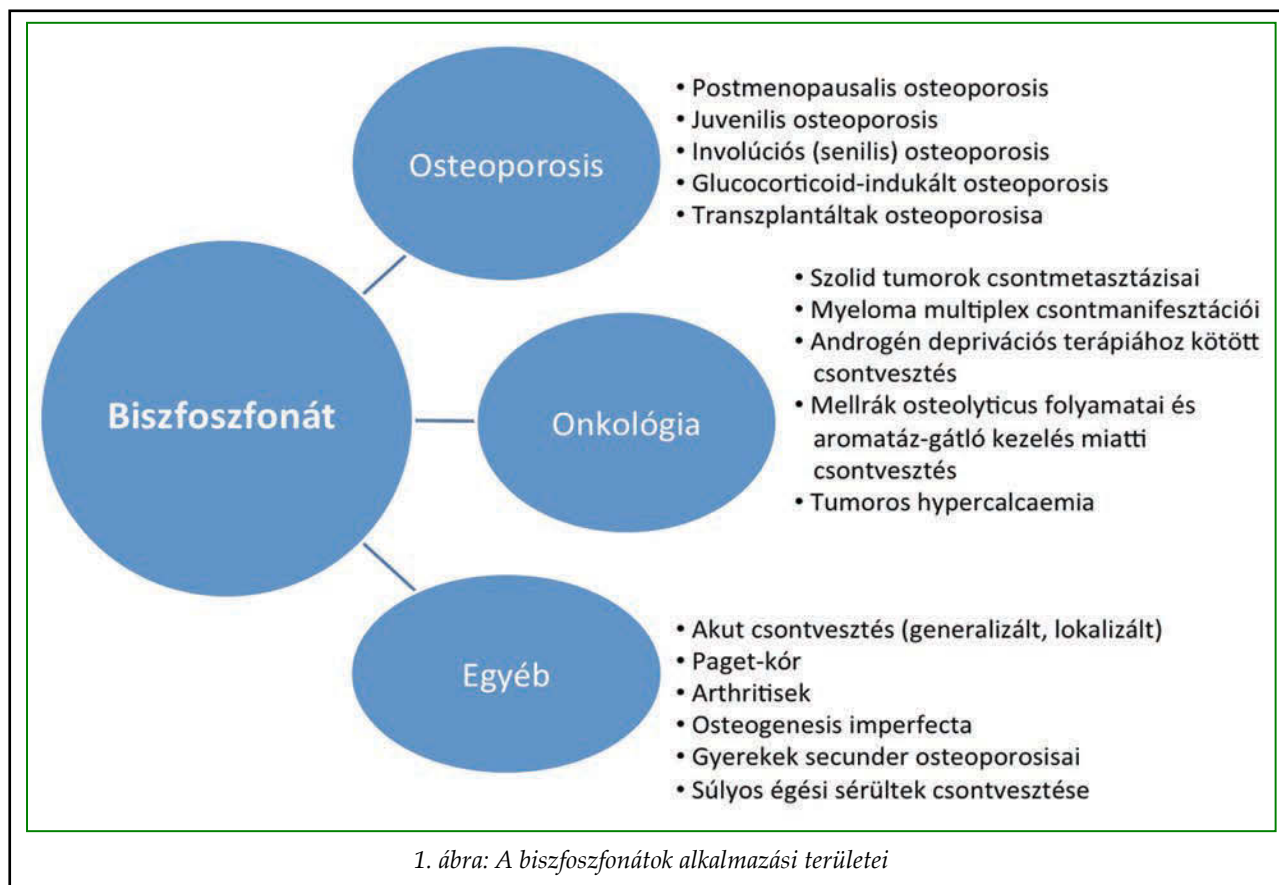
Két részből álló dolgozatunk első fejezete a biszfoszfonátok alkalmazásához kapcsolódó, beteg- és gyógyszerbiztonság szempontjából jelentős ismeretek összefoglalását tartalmazza. A folytatásban a gyógyszercsoport hazai vényforgalmi adataiból készítettünk elemzést az országos biszfoszfonát felhasználás alakulásáról. A terápiák fi-

nanszírozás-változásainak tükrében vizsgáltuk a vényforgalmi adatokat a két kiemelt alkalmazási területen, az osteoporosis és a malignus megbetegedések csonteseményeinek kezelésében. A kirajzolódó trendek alapján keressük a gyógyszerész gondozás célterületeit.

### A biszfoszfonátok alkalmazása

A biszfoszfonátok a csontreszorpciót gátló vegyületek. Alkalmazhatók reumatológiában az osteoporosis, onkológiában a malignus tumorok és a myeloma multiplex csontmanifesztációinak kezelésére, valamint többek között Paget-kórban és a beültetett csontprotézisek kilazulásának megelőzésére is; további lehetséges alkalmazási területeiket az **1. ábrán** mutatjuk be. Felhasználásuk az osteoporosis és a csontáttétet adó malignus folyamatok területén a legjelentősebb.

A biszfoszfonátok (BP) a P-O-P kötést tartalmazó pirofoszfát származékai. Hatásukat a csontban történő stabil kötődés után az átépülő csontfelszínen fejtik ki. A molekula tulajdonságait a csont hidroxipatitjához nagy affinitással kötő alapváz és rövidebb oldallánc, valamint az antireszorptív hatás erősségéért felelős hosszabb oldallánc hatá-



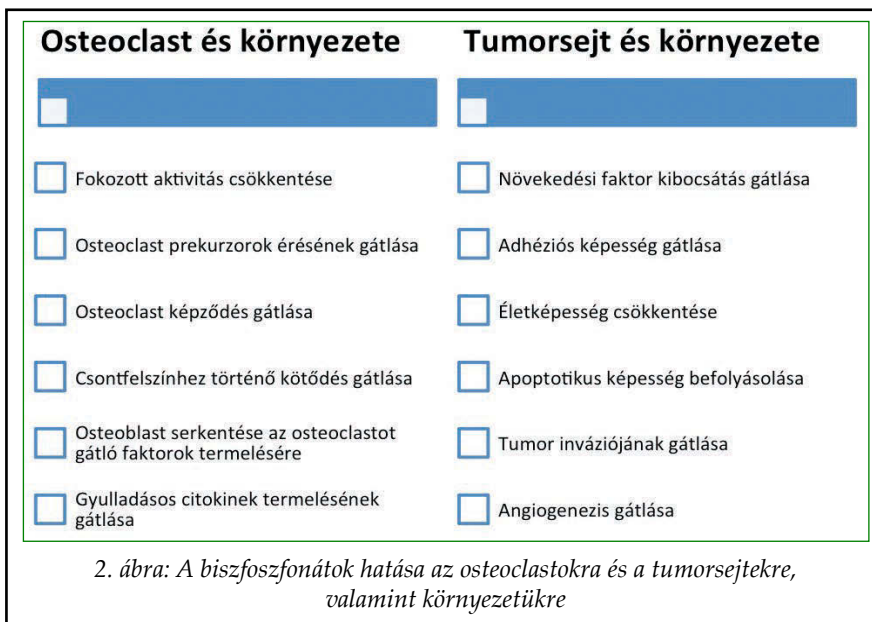
rozza meg. Az affinitás és az antireszorptív hatás a molekulák két egymástól független tulajdonsága [1]: a közel azonos kötési affinitást mutató molekulák között jelentős antireszorptív hatásbeli különbség is jelentkezhet. A hosszú oldallánc nitrogéntartalma szerint megkülönböztetünk nem aminobiszfoszfónátokat és aminobiszfoszfónátokat. A csontreszorpciót leginkább a csontbontásért felelős osteoclastok gátlásával csökkentik. A két csoport képviselőinek hatásmódja különböző [2]: a nem aminobiszfoszfónátok citotoxikus ATP analógokat képeznek, az aminobiszfoszfónátok a mevalonát metabolikus útvonal farnezil-pirofoszfát szintetáz enzimét gátolják. Mindkét úton az osteoclast apoptózist indukálják: a folyamatok eredőjeként az osteoclastok pusztulása, aktivitásuk csökkenése, ezáltal a csontreszorpció csökkenése és az épülés irányába való egyensúly eltolódás következik be.

### Biszfoszfónátok a malignus folyamatokban

A csontáttétet adó malignus tumorok és a myeloma multiplex hypercalcaemiával, csontfájdalommal, csontdestrukcióval és az ezek miatt kialakuló patológiás törésekkel járnak. Az előrehaladott rákos megbetegedések kb. 90%-ában figyelhető meg csontot érintő esemény [3]. A primer tumor posztkapillaris vénáiba intravazációval kerülő daganatsejtek az artériás oldalon a zsigeri szervekig elérnek, így jutnak a csontvelő sinusoidjaihoz is, ahol az artériás rendszer végén lévő kapilláris hálózaton extravazálnak. A daganatsejtek parakrin mediálják a csontot építő és bontó sejteket: fiziológias mechanizmust használnak „saját céljaikra” [4]. A biszfoszfónát hasonlóképpen jár el: a daganatsejt és az extracelluláris mátrix kölcsönhatásait is befolyásolja, és a csontáttétet képző daganatsejt viselkedését úgy változtatja meg, ezáltal a folyamat progresszióját úgy lassítja, hogy elsősorban nem a daganatszövet a célpontja, hanem a csontszövet. A csontszövet stabilizálását, a lyticus folyamat lassítását az osteoclastok aktivitásának csökkentésével lehet elérni [4]. A mineralizált csontba épült biszfoszfónátok csontleépülés közben kikerülnek a szövetközi

térbe. „Gátolják az osteoclast prekursorok keletkezését, szerveződését, érését, a csontfelszínhez való tapadást és a gyulladásos citokinek termelődését” [5], továbbá a csontátépülés másik fontos szereplőjét az osteoblastot is az osteoclastot gátló parakrin faktorok termelésére serkentik [1]. A BP-k csökkentik az áttéti tumorok által okozott fokozott osteoclast aktivitást, és a monocita-macrophág vonalon gátolják a monocitákból való osteoclast képződést, a makrofágok fagocitózist és citokin termelését, ezáltal is csökkentve a csontreszorpciót. Az amino-biszfoszfónátok befolyásolják a tumorsejtek növekedési faktor kibocsátását, a daganatsejtek adhézióját, életképességét és apoptotikus képességét, valamint a tumorok invázióját és az angiogenezist [4]. Az onkológiában az előbbieken alapuló, a csontáttétek progresszióját csökkentő hatásukat használják ki. A két fő célponttal, az osteoclasttal és a tumorsejtekkel kapcsolatos hatásokat foglalja össze a 2. ábra. A BP-k csökkenteni képesek a malignus folyamatokban kialakuló hypercalcaemiát is: hatásukra a csontból kiáramló kalcium mennyisége csökken, ami a szérumban tartós csökkenését eredményezi.

A biszfoszfónátok alkalmazása a primer tumor típusától független, általában hatékony [6]. Eredményesen gátolják a lyticus áttétek kialakulását, a diffúz csontvesztést, csökkentik a patológiás törés valószínűségét és fájdalomcsillapító hatásuk is jelentős [7]. A különböző daganattípusoknál eltérő lehet az eredményességük. A betegek sokszor életük végéig BP-ot kapnak, ezért a mellékhatások elkerülése és a betegség progressziója miatt alkalmazzák az ún. BP rotációs terápiát, mely a terápia során a hatóanya-



gok váltását jelenti.[6] Az emlő- és prosztatadaganatok kezelésekor alkalmazott aromatáz-gátló, illetve androgén deprivációs terápia a perifériás ösztrogénszint csökkentése miatt okozhat osteoporosist, illetve a törési kockázatot fokozhatja [8, 9]. A prosztatatarákban szenvedő betegek esetén a metasztatikus léziók miatti direkt, valamint a terápiához köthető benignus osteoporoticus törések is gyakran előfordulhatnak [9]. A biszfoszfonátok a daganatterápia által okozott csontvesztést is gátolják: a csontsűrűség megtartott, és egyes esetekben az antitumor hatást is megfigyelték [5].

### A biszfoszfonátok hatása osteoporosisban

Az osteoporosis a csontváz generalizált, progresszív metabolikus megbetegedése, amelyben a csonttömeg megfogyása, a mikroarchitectura károsodása és a csontminőség romlása fokozott törékenységhoz vezet. A csont ásványi anyag tartalmának csökkenése és a fokozott csont-turnover jellegzetes, kis mechanikai hatásra bekövetkező csonttöréseket okoz. Az osteoporosis a betegség progressziója során elszenvedett törések, azok szövődményei és az ezekkel járó életminőség-csökkenés miatt jelentős [10]. A törési kockázat a csont ásványi anyag tartalmának csökkenésével nő: kb. 10%-os csökkenés a csont ásványi anyag tartalmában megduplázza az adott régióban a törés lehetőségét [10]. Az osteoporosis következtében fellépő csonttörések típusos helyei elsőként a csigolyák és a radius distalis vége, majd idősebb korban válnak egyre jellemzőbbé a humerus proximális törései és a csípőtáji törések. A csonttritkulás „a szív- és érrendszeri, valamint a daganatos kórképek mellett a legjelentősebb népegészségügyi problémát jelenti, a betegek folyamatosan növekvő nagy száma, a következményes csonttörésekhez társuló rokkantság, az életminőség romlása, az élettartam megrövidülése, illetve a tetemes direkt és indirekt költségek miatt” [11]. A terápia alapvetően a törések megelőzésére irányul, a gyógyszeres terápia a folyamatot gátolni tudja, a progressziót kitolja [12]. Csontritkulással járhat a menopausa, a petefészek eltávolítás, az inaktivitás, felszívódási zavarok, gyógyszerek (antikonvulzáns, glukokortikoidok, szuppresszív dózisú tiroxin, heparinok, PPI stb.) szedése, krónikus máj- és veseelégtelenség, myeloma multiplex és meghatározott endokrin zavarok (hyperparathyreosis pl.).

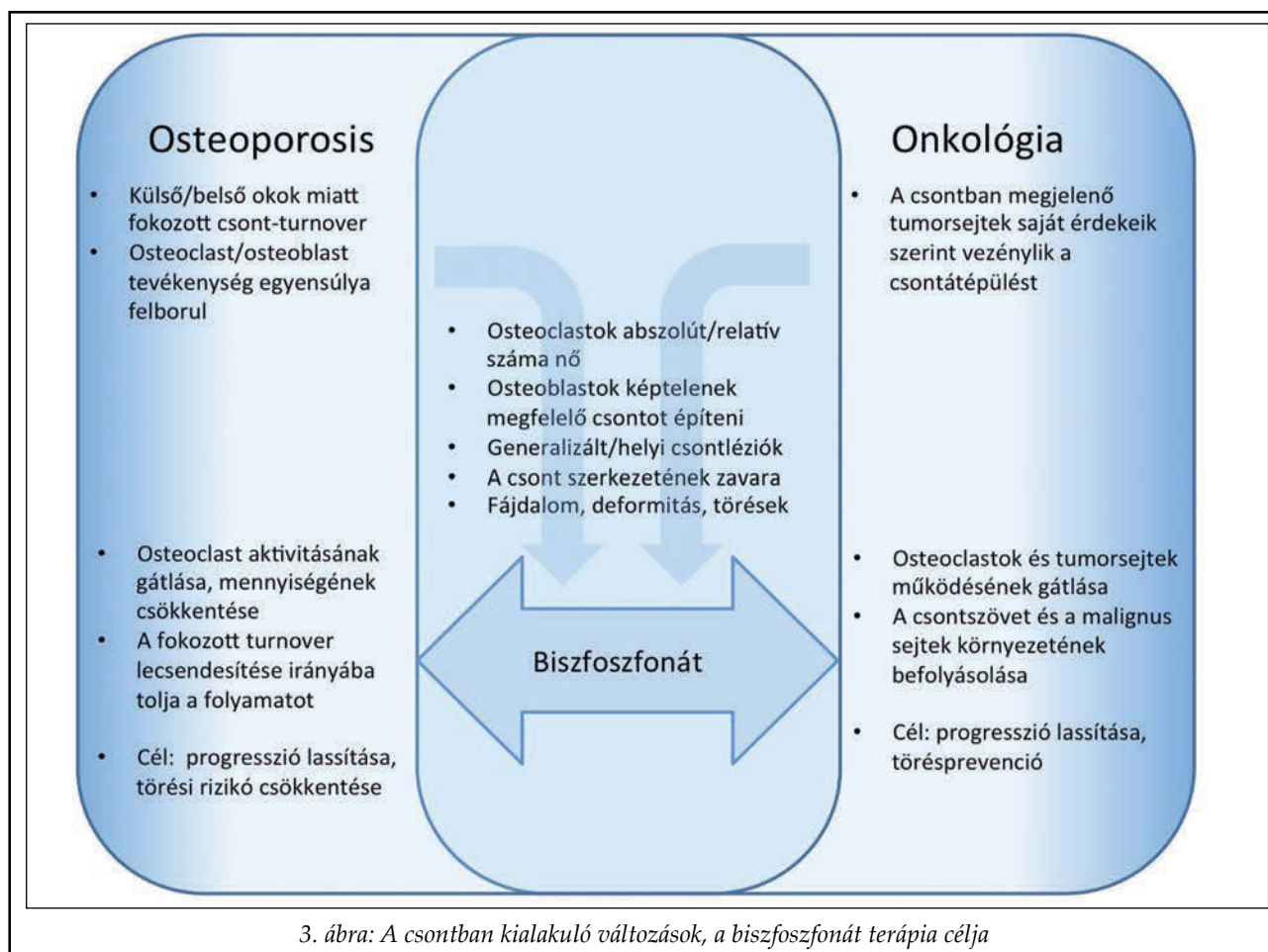
Az International Osteoporosis Foundation felmérései szerint az osteoporosis terápiák előírása 2001 óta nőtt, az 50 év feletti korosztály körében a

terápiához jutó, jelentős törési rizikóval rendelkezők száma azonban csökkent [13]. Ez a terápiás szakadék előrejelzések szerint továbbra is növekedni fog, és az öregedő populáció miatt egészségügyi költségnövekedés várható [13]. A csontritkulás törési rizikójának gyógyszeres megelőzése az optimálisnál kevesebb betegre terjed ki, ami a betegséggel kapcsolatos egészségpolitika változtatását is igényli [13]. 2011-ben az EU tagállamaiban percenként két osteoporoticus törés következett be. Az akkori adatok szerint hazánkban kb. 800 000 csonttritkulásos beteg élt, akik közül kb. 100 000 részesült terápiában. Ma a betegek száma kb. 900 000, a nők és a férfiak aránya 3:1, a kezelt férfi betegek aránya (nem csak Magyarországon) kb. 10% [10].

Az osteoporosis terápiájában a biszfoszfonátok a menopausa után kialakuló csonttritkulás gyógyszeres kezelésének alapvető hatóanyagai primer és szekunder prevencióban is (jellemző törést el nem szenvedett, illetve osteoporoticus törésen már átesett betegek esetén), valamint szteroid indukálta és férfi osteoporosisban is hatékonyak [14]. A kezelés nők és férfiak esetén eltérő protokoll szerint történik, azonban a hatóanyagcsoport mindkét nemben a valódi gyógyszeres törésprevenció első lépcsőjét képezi. A biszfoszfonátok a csont ásványi anyag tartalmának csökkenését visszafordítják, az épített csont szerkezete és mechanikai tulajdonságai pedig a normálishoz hasonlóak. Az osteoporosis kezelésében is azt a tulajdonságukat használják ki, hogy az osteoclastok által mediált fokozott csontbontást csökkenteni képesek. Az osteoclastok funkciójának és számának csökkentése a különböző okok miatt (perifériás ösztrogénszint csökkenés, szteroidok tartós alkalmazása stb.) a csontreszorpció irányába eltolódott csont-turnovert képes az egyensúly felé visszabillenteni [10]. A biszfoszfonátok hatékonysága az osteoporosis kezelésében összefüggést mutat az alacsony csontdenzitással és/vagy a korábban bekövetkezett töréssel, vagyis minél nagyobb a törési kockázat, annál hatékonyabbak. A kezelés optimális időtartamát osteoporosis esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél a készítmény előnyeinek és potenciális kockázatainak alapján rendszeres időközönként újraértékelik, különösen 5 éve vagy hosszabb ideje tartó alkalmazás után [14].

A 3. ábrán a csontban zajló változások és következményeik, valamint a biszfoszfonát terápia célja látható, mely osteoporosis és a malignitáshoz kapcsolódó csontfolyamatok esetében is az alapbeteg-





ség progressziójával gyakoribbá váló csonttörések és szövődményeik elkerülése, a folyamat előrehaladásának lassítása.

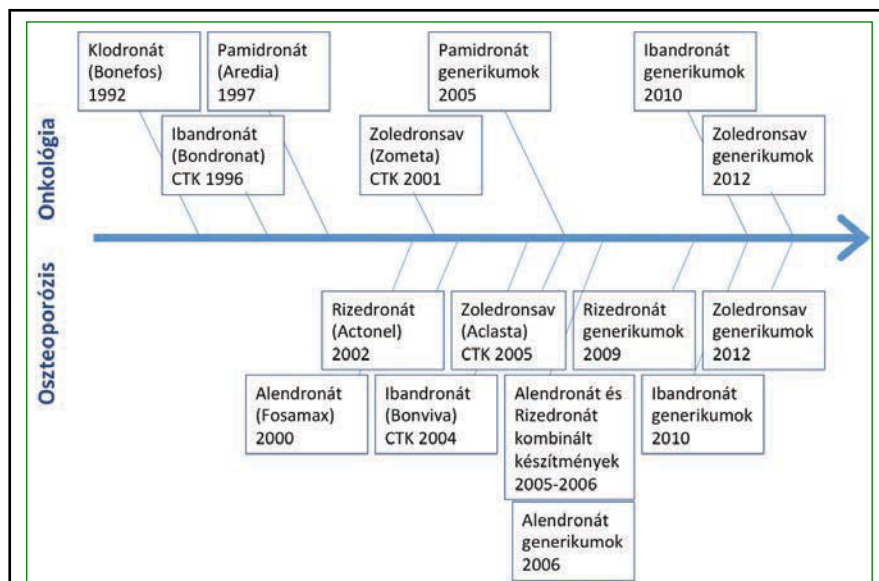
### Biszfoszfonát készítmények a hazai terápiában

A Magyarországon jelenleg alkalmazott biszfoszfonátok közül az első hazai forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény hatóanyaga a klodronát volt (Bonefos 1992). A 90-es évek második felében törzskönyvezték az ibandronát (Bondronat, 1996), majd a pamidronát (Aredia, 1997) és 2001-ben a zoledronsav (Zometa) hatóanyagú, onkológiában alkalmazott készítményeket. Az ibandronát javallata az emlőcarcinomával kapcsolatos csontesemények megelőzése és terápiája. A zoledronsav minden solid tumor kezelésében alkalmazható [5]. 2000-ben jelent meg hazánkban az osteoporosis terápiájában alkalmazott első BP, mely alendronát-készítmény (Fosamax) volt. A csontritkulás kezelésére az évtized első felében engedélyezték hazánkban a rizedronát (Actonel, 2002), majd az ibandronát (Bonviva, 2004) originális készítményeket, 2005-ben jelent meg a zoledronsavat

tartalmazó Aclasta injekció. A hazai terápiás gyakorlatban jelenleg alkalmazott biszfoszfonát készítmények forgalomba hozatali engedélyezésének évét mutatja a 4. ábra. Az Európai Unióban centrális eljárással engedélyezett készítmények 2005-ben kerültek a magyar terápiás gyakorlatba. Ma már minden aminobiszfoszfonát hatóanyagból generikumok állnak rendelkezésre, az osteoporosis indikációban alkalmazott zoledronsav (Aclasta) kivételével. Az originális készítmények a finanszírozás változásai miatt fokozatosan kivonulnak a terápiából az osteoporosis és a malignitáshoz kapcsolódó csontesemények kezelése esetében is. A klodronát hatóanyag-tartalmú új készítmény 2013-ban jelent meg a magyar gyógyszerpalettán [15].

Az osteoporosisban és a malignus megbetegedések csonteseményeinek kezelésében alkalmazott, hazánkban forgalomba hozatalra engedélyezett biszfoszfonát készítmények az alkalmazási terület szerint három csoportba sorolhatók:

- osteoporosisban alkalmazott hatóanyagok: alendronát és rizedronát;
- onkológiában alkalmazott hatóanyagok: klodronát és pamidronát;



4. ábra: A Magyarországon alkalmazott biszfoszfonát készítmények forgalomba hozatali engedélyezése

– mindkét területen alkalmazott hatóanyagok: ibandronát és zoledronsav.

A hazai forgalomba hozatalra engedélyezett hatóanyagok csoportosítása, valamint alkalmazási területeik láthatók az *I. táblázatban*. A több terápiás javallatban, illetve adagolási formában alkalmazott hatóanyagok általános dozírozása is feltüntetésre került. A gyógyszerári gyakorlat során megjelenő különböző hatásereőségű és kiszerelési formájú készítmények megkönnyítik a terápiás terület azonosítását, a beteggel történő kommunikációt.

A biszfoszfonátok jelenleg

*I. táblázat*

*A hazai forgalomba hozatalra engedélyezett biszfoszfonát hatóanyagok és általános dózisaik*

Generáció (Szerkezet)	Hatóanyag	Alkalmazás	DDD	Adagolás módja	Általános dózis
I. generáció (Nem-aminoBP)	Klodronát	onkológia	1600mg	p.os	napi 1600mg max. napi 3200mg
	Klodronát	hypercalcaemia (TIH)	1500mg	iv.	napi 300mg 5 napig
II. generáció (Alkil-aminoBP)	Pamidronát	onkológia	60mg	iv.	3-4 hetente 90mg
	Alendronát	osteoporózis	10mg	p.os	heti 1x70mg
	Ibandronát	osteoporózis	5mg	p.os	havonta 1x150mg
	Ibandronát	osteoporózis	6mg	iv.	háromhavonta 1x3mg
	Ibandronát	onkológia	5mg	p.os	napi 1x50mg
	Ibandronát	onkológia	6mg	iv.	3-4 hetente 1x6mg
III. generáció (Heterociklikus-aminoBP)	Rizedronát	osteoporózis	5mg	p.os	heti 1x35mg
	Zoledronsav	osteoporózis	5mg	iv.	évente 1x5mg
	Zoledronsav	onkológia	5mg	iv.	3-4 hetente 1x4mg

\*Megjegyzés: Az intravénás onkológiai készítmények dózisa a vesefunkciótól függ, a táblázatban a normál vesefunkció mellett adagolt általános dózisok szerepelnek. Az adagolásokat az originális készítmények alkalmazási előírása alapján, onkológiai alkalmazás alatt a csontáttétek kezelését értve tüntettük fel.

hazai forgalomban lévő képviselői nátrium-sók, kivétel a zoledronsav. A klodronát az egyetlen, hazánkban jelenleg is forgalomban lévő nem aminobiszfoszfónát. Injekciós készítményének javallata kizárólag a tumor indukálta hypercalcaemia (TIH). A klodronát az egyetlen biszfoszfónát, amit kombinációban adnak más BP-tal: az onkológiai vonalon az egyéb intravénás BP-k hatásának kiegészítésére javasolt per os.

A gyógyszerkészítmények adagolási formái is sokszínűek: alendronát és rizedronát kizárólag per os formában elérhető, valamint D-vitaminnal és kalciummal kombinált készítményeik is forgalomban vannak. Kizárólag intravénás adagolású készítményeket találunk pamidronát és zoledronsav hatóanyagokból. Klodronátból és ibandronátból orális és intravénás adagolású készítményt is alkalmaznak.

A per os beadott biszfoszfónát készítmények felszívódása igen rossz, legfeljebb 1-10% [3]. A fel nem szívódott hányad változatlan formában ürül a széklettel. A szigorúan meghatározott beadási körülményeket betartva felszívódott kis hatóanyag mennyiség kb. fele épül be a csontba, a többi a vesén keresztül távozik a szervezetből. A csontban maradó BP mennyiségének fő meghatározói a beteg vesefunkciója, csont-turnoverének mértéke és a csontjában lévő elérhető kötőhelyek aránya, ezeken kívül a molekula kötőképesége a csonthoz [3]. A betegtől függő tényezők miatt a csontban maradó BP mennyisége nagy egyéni különbségeket mutat. A csontra kifejtett primer farmakológiai hatás nincs közvetlen kapcsolatban az aktuális plazmakoncentrációval. A folyamatos adagolás nem eredményez folyamatosan növekedő antireszorptív hatást: a csontreszorpció gátlása platót ér el [1]. A per os bevételi gyakoriságtól függetlenül kb. a terápia 3. hónapjában érik el a maximális hatásukat, intravénás formánál ez hamarabb kialakul [3]. Sokáig a csontban maradnak: a kötött BP-k felezési ideje akár 10-25 év is lehet. A testi sejtekbe általában kevésbé penetrálnak, a szisztémás toxicitás minimális [1].

### Mellékhatások a gyakorlatban

Minden per os biszfoszfónatra jellemző, hogy direkt izgatják az oesophagus nyálkahártyát, ami fekélyesedésben is megnyilvánulhat. A gyógyszerésznek is külön fel kell hívnia ezeknek a betegeknek a figyelmét az adagolási utasítások betartásának fontosságára és a lehetséges nyelőcső reakció jeleire és tüneteire. Amennyiben a beteg az oeso-

phagus-irritáció tüneteivel: nyelési nehézséggel, fájdalmas nyeléssel, retrosternalis fájdalmat vagy új, illetve súlyosbodó gyomorégést panaszolva fordul gyógyszerészhez, mihamarabb orvoshoz kell irányítani. Az egyéb gastrointestinalis fekélyek kialakulása a biszfoszfónát szedésével nem mutat egyértelmű összefüggést. A biszfoszfónátok vesekárosító hatásúak, ami a veseműködés romlása-ként, potenciálisan veseelégtelenség formájában jelentkezik. Az infúziós készítmények beadása a veseműködés szoros felügyelete mellett lehetséges, és biztosítani kell a beteg megfelelő hidrálását. A vesén keresztül történő elimináció szükségessé teszi csökkent veseműködésű betegeken a dózis módosítását, valamint a csökkentett dózis nagyobb térfogatban való, lassabb adagolását is [15].

A BP-k nagyon gyakori mellékhatása a hypocalcaemia, hypophosphataemia, és gyakori a kálium, magnézium szérumszint csökkenése is. Az injekciós készítmények esetén fontos a szérum kalcium szintet csökkentő hatással számolni, akár 2-3 napos hatástartamban is, amit TIH kezelésében ki is használnak. Kardiiovaszkuláris mellékhatások előfordulása hatóanyagokként változó. Gyakori mellékhatás a csont, ízület és izomfájdalom, ami akár súlyos is lehet, illetve a fejfájás, székrekedés, émelygés, hasi fájdalom, anaemia. A vér alacsony elemeinek száma gyakran csökken. A szem különböző gyulladásainak előfordulása (conjunctivitis, episcleritis, scleritis, uveitis), szintén csoportmellékhatás, a terápia abbahagyásával szűnik meg. Ritkán a bőrön, bőr alatti szövetekben generalizált túlérzékenységi reakciók is előfordulhatnak. A betegek az infúziós készítmények beadása után közvetlenül influenzaszerű tüneteket panaszolhatnak, ami lázzal, rossz közérzettel, fáradtsággal jár. Ez az akut fázis reakció antipyreticummal, szteroiddal kezelhető, jellemzően a terápia folytatásával egyre kevésbé jelentkezik [3]. Az infúzió beadásának helyén gyakran jelennek meg helyi reakciók: fájdalom, bőrpír, duzzanat, induratio, phlebitis [15].

Társult rizikófaktorok esetén (pl. daganat, kemoterápia, sugárterápia, kortikoszteroidok, elhanyagolt szájhigiéne) jelentős mellékhatás lehet az állkapocs osteonecrosis. Elsősorban az intravénás aminobiszfoszfónátokat kapó onkológiai betegek körében fordul elő, leggyakrabban myeloma multiplexben szenvedő betegeknél [3]. A szájhigiéne fontosságára minden esetben fel kell hívni a beteg figyelmét, és amennyiben a biszfoszfónát terápiát tervezik, a terápia megkezdése előtt az invazív fogászati beavatkozásokat rendezni szükséges.

Antiangiogén gyógyszerekkel együtt alkalmazva a BP-kat az állkapocs osteonecrosis gyakorisága fokozódik.

Jellegzetes, de ritkán előforduló csoportmellékhatás a mikrofrakturák, jellemzően az atípusos femurtörések megjelenése. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a biszfoszfónát-kezelés ideje alatt jelezzék a comb-, csípő- vagy lágyéktájon jelentkező fájdalom előfordulását. Ez a beteg orvoshoz történő irányítását, a femurtörés kivizsgálását teszi indokolttá.

### A hatóanyagcsoport jellemző interakciói

A biszfoszfónátok a CYP enzimrendszert nem befolyásolják, farmakodinámiás interakciókra nem számítunk. Farmakokinetikai interakciók jelentkezhetnek a kalcium tartalmú ételek, italok (tej, ásványvíz, kemény víz) és más többértékű kationok (pl. alumínium, magnézium, vaskészítmények) jelenlétében. A biszfoszfónát jó kelátor, a többértékű kationokkal komplexet képez. Acetilszalicilsav, nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a biszfoszfónátok együttesen fokozzák egymás emésztőrendszeri irritációt okozó hatását. A vese-funkciót rontó hatóanyagokkal (pl. diclofenac)

együtt adva a BP-k vesekárosító hatása tovább erősödik, vesediszfunkciót is okozhatnak. Aminoglikozidokkal, kacsdiuretikumokkal történő egyidejű alkalmazás mellett megnő a hypocalcaemia veszélye. Az intravénásan adott ranitidin növelheti a biszfoszfónátok biohasznosulását a gyomor savaságának csökkentése révén. A gyomor pH-ját növelő egyéb hatóanyagokkal való együttalkalmazás során a per os BP készítmények felszívódása javul, a biohasznosulás nő, mindez dózisuk módosítását nem teszi szükségessé.

Egyidejűleg több biszfoszfónát alkalmazása elenjavallt, mert az a mellékhatások kockázatát növeli, a terápiás hatékonyságot viszont nem. Ez alól egyedül a klodronát kivétel, amit egyéb intravénás biszfoszfónátok hatásának kiegészítésére is alkalmaznak onkológiai javallatban. A klasszikus kemo-terápiás gyógyszerek, a tirozinkináz-gátlók (imatinib), a farneziltranszferáz-gátlók, a COX-2 gátlók és a biszfoszfónátok közötti szinergizmust is valószínűsítik, additív hatást is megfigyeltek [3, 5].

### A biszfoszfónátok alkalmazása Paget-kórban

Amíg az osteoporosis generalizált csontvesztéssel jár, a csontok Paget-kórja a csontváz egy vagy több

II. táblázat

Expediáláskor felmerülő biszfoszfónát mellékhatások

Mellékhatás típusa	Mellékhatások	Gyakoriság, előfordulás	A gyógyszerész teendője, tudnivalók
Csoport-mellékhatás	Oesophagus irritáció	Nagyon gyakori, minden per os készítményre jellemző	Beteg oktatása a gyógyszerbevitel körülményeinek betartására, jellemző tünetek jelentkezésekor orvoshoz irányítani a beteget
	Hypocalcaemia	Nagyon gyakori	Kalciumpótlás szigorúan elkülönítve időben a BP-tól (vérkép kontrollal, orvosi javallatra)
	Szem gyulladásai	Gyakori	Orvoshoz irányítani a beteget (a terápia abbahagyása szünteti meg)
	Vesefunkció romlása	Gyakori	Dózismódosítások hátterének ismerete Jelentős interakciók figyelése
	Állkapocs osteonecrosis	Ritka, általában onkológiai betegeken, egyéb rizikótényezők jelenlétében (pl.: angiogenezis-gátlók)	Szájhigiéné fontosságának, fogorvosi ellenőrzés szükségességének hangsúlyozása
Nem csoport-mellékhatás	Atípusos femurtörés	Ritka, onkológiai betegek érintettek főként	Comb-, csípő-, lágyéktáji fájdalom jelentkezésekor a beteget orvoshoz kell irányítani
	Csont-, ízület-, izomfájdalom	Gyakori	Fájdalomcsillapítók körültekintő alkalmazása (vesefunkció romlásának elkerülése)
	Influenzaszerű tünetek az iv. alkalmazáskor	Ritka	Beteg megnyugtatója, törekvés a terápia fenntartására



helyén eredményez hibás csontátépülést, melyben a felgyorsult, osteoclast-mediált csontreszorpciót elégtelen csontépítés követi. A betegség fájdalommal, frakturákkal és súlyos csontdeformitásokkal jár, kezelésében eredményesen alkalmazzák a biszfoszfonátokat az osteoclastok által befolyásolt folyamat progressziójának gátlására. Az osteoporosisban alkalmazható BP készítmények javallata esetenként tartalmazza a Paget-kórban való terápiás felhasználás lehetőségét is. Hazánkban elsőként a tiludronátot (Skelid, ma már törzskönyvből törölve) alkalmazták a Paget-kórban szenvedő betegek kezelésére, majd 2010-től a zoledronsav átvette a szerepét a terápiában. A kezelés egy évben egy alkalommal 5 mg zoledronsav (Aclasta) intravénásan, ami szükség szerint egy alkalommal ismételtető.

### Összegzés

Az onkológiai betegeknél általában a tumorelles kemoterápia mellett adagolják a biszfoszfonátokat. Expediáláskor ezekben az esetekben elsősorban a gyorsan kialakuló mellékhatásokra kell nagy figyelmet fordítanunk. A betegek vezetése a biszfoszfonáttal kombinációban adott és jelentős interakciókat adó fájdalomcsillapítók, elsősorban a NSAID-dal kapcsolatosan, valamint antibiotikum vagy vizelethajtó esetleges alkalmazásakor kap kiemelt szerepet. A betegek figyelmét fel kell hívunk a nyelőcsőben jelentkező eróziók tüneteinek felismerésére, a hatóanyagcsoportra jellemző mellékhatások megfigyelésére és az ezekkel kapcsolatos teendőkre. Hangsúlyoznunk szükséges a száj-higiéné fontosságát is. Az intravénás készítmények esetében az első beadást követő „flu-like” panaszok a további alkalmazás során általában enyhülnek, majd általában elmúlnak. Az adagolási fegyver megtartásával nem kezelhető mellékhatásokkal kapcsolatban a beteg részére megfelelő információt kell adni, hogy ne rendüljön meg részéről a kezelőorvosával kapcsolatos bizalom és a terápiájába vetett hit.

Osteoporosisos betegeknél a fenti mellékhatások az onkológiai alkalmazáshoz viszonyított lényegesen kisebb dózis és az eltérő adagolás miatt ritkábban alakulnak ki. Figyelmünket ebben a betegcsoportban a terápia folyamatos fenntartása: az adherencia és a perzisztencia növelésének érdekében kell a betegek felé fordítanunk. A hazai osteoporosis-ellátás rendszerében gondozott, megfelelő adherenciát mutató betegek bizonyítottan előnyös helyzetben vannak: az ellátás során a

csontritkulás szövődményeinek száma csökken [16]. Az osteoporosis által érintett betegpopuláció növekedése mellett azonban a kezelt betegek aránya is folyamatosan csökken. A csontritkulás ellátásában jelenleg is egyre szélesedő terápiás szakadék megszüntetésére irányuló törekvések segítségével az alapellátásban részt vevő gyógyszerészek aktív szerepvállalására is szükség van.

A dolgozat folytatásában a gyógyszer-csoport hazai vényforgalmi adataiból készítettünk elemzést az országos biszfoszfonát felhasználás alakulásáról. A terápiák finanszírozás-változásainak tükrében vizsgáljuk a vényforgalmi adatokat a két kiemelt alkalmazási területen, az osteoporosis és a malignus megbetegedések csonteseményeinek kezelésében. A finanszírozás változásai, a kombinációs és generikus készítmények megjelenése jellegzetes módon hatott a készítmények árára, forgalmára. A hazai vényforgalomban az utóbbi évek során bekövetkezett változások elsősorban az osteoporosisban szenvedő biszfoszfonát terápiát kapó betegpopulációt érintik. Az OEP elemzés során kapott eredmények és az alkalmazás gyakorlati ismeretei alapján keressük a gyógyszer-csoport által terápiásan érintett betegek számára célzott alapvető információk körét, a veszélyeztetett betegek kiszűrésének lehetőségeit: a gyógyszerész gondozás célterületeit.

### IRODALOM

- 1 [https://scholar.google.hu/scholar?q=bisphosphonates+calcium+antiresorptive+agents&hl=hu&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar&sa=X&ei=GpR1Va\\_tJaahyAOU5oGADw&ved=0CBwQgQMwAA](https://scholar.google.hu/scholar?q=bisphosphonates+calcium+antiresorptive+agents&hl=hu&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ei=GpR1Va_tJaahyAOU5oGADw&ved=0CBwQgQMwAA) DeRuiter, J., Clark, R. Bisphosphonates: Calcium antiresorptive agents Endocrine Module Spring 2002 – duc.auburn.edu
- 2 Rogers, M.J., Gordon, S., Benford, H.L., Coxon, F.P., Luckman, S.P., Monkkonen, J., Frith, J.C.: Cancer Supplement 88(12), 2961-2978 (2000).
- 3 Drake, M.T., Clarke, B.L., Khosla, S.: Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice-MayoClinicProceedings, 83(9), 1032-1045 (2000).
- 4 Kopper L., Tímár J.: Molekuláris onkológia 2007 Semmelweis Kiadó
- 5 Nagykalnai T., Landherr L.: Orvosi Hetilap 155(6), 217-225 (2014).
- 6 [www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019\\_2A\\_Onkologia.pdf/O\\_II\\_3\\_10.pdf](http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia.pdf/O_II_3_10.pdf) Csonttáttétek: Szentmártoni Gy., Tóth A., Dank M. Csonttáttétek kezelése Jegyzet II.3/10. fejezet
- 7 Kim, S., Seiryu, M., Okada, S., Kuroishi, T., Takano-Yamamoto, T., Sugawara, S., Endo, Y.: Eur J Pharmacol 699, 14-22 (2013).
- 8 Winter, M.C., Coleman, R.E.: Clin. Oncol 25(2), 135-145 (2013).
- 9 Morgans, A.K., Smith, M.R.: Urologic Clinics of North America, 39(4), 533-546 (2014).



- 10 <http://www.osteoporosis.hu/hirek.aspx?&nid=20407&c id=292>Osteoporosis (csonttritkulás) az adatok tükrében [2011.08.01.] - MOOT-OOK - Hírkategória: Sajtóközlemények Készítette a MOOT vezetősége (2011. augusztus-szeptember)
- 11 Genti Gy.: Magyar Orvos 15(2), 39-40 (2007).
- 12 [http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy\\_doc.cgi?docid= A1000031](http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid= A1000031). EUM 31/2010. (V.13) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről 15-16. melléklet
13. Hemlund, E., Svedbom, A., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., McCloskey, E.V., Jönsson, B., Kanis, J.A.: Archives of Osteoporosis 8, 136 (2013).
- 14 [http://www.oep.hu/data/cms989744/0626\\_osteoporosis\\_primer\\_prevencio\\_finanszirozasi\\_protokoll.pdf](http://www.oep.hu/data/cms989744/0626_osteoporosis_primer_prevencio_finanszirozasi_protokoll.pdf) Osteoporosis következtében nőkben kialakuló csonttörés primer prevenciójának finanszírozási protokollja (eljárásrend) Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály Budapest, 2013. június 26.
- 15 Források: [www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu), majd [www.ogyei.gov.hu/](http://www.ogyei.gov.hu/) gyógyszeradatbázis, valamint [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- 16 Lakatos P., Tóth E., Szekeres L., Poór Gy., Héjj G., Takács I.: LAM KID 2(3), 5-12 (2012).

Érkezett: 2016. február 20.

---

## A biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészeti vonatkozásai II.

VESZELYNÉ KOTÁN EDIT<sup>1\*</sup>, MÉSZÁROS ÁGNES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uzsoki utcai Kórház Központi Gyógyszertár 1145 Budapest, Uzsoki u. 29-41.

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9.

\*Levelező szerző E-mail: veszelye@uzsoki.hu

### Summary

VESZELYNÉ KOTÁN E., MÉSZÁROS, Á.: *Therapeutic practice of bisphosphonate use and related Pharmaceutical issues II.*

Bisphosphonates have basic role in decreasing progression of malignant bone processes as well as in the prevention and therapy of osteoporosis. Use of bisphosphonates is common in Hungary since 20 years. In the past decade their reimbursement has been changed several times, the use of generics decreased the price of bisphosphonates. In this paper we analyze the consumption of prescribed bisphosphonates in Hungary.

**Data:** Prescription data of the National Health Insurance Fund of Hungary.

**Method:** We analysed the prescribed bisphosphonates between 2006-2014. We examined the type and amount of bisphosphonates used by years. After identifying therapy areas of use, we calculated the years of therapy from the DOT data. From this data we estimated the mean bisphosphonate therapy costs and costs falling for the patients. Changes in the reimbursement system regarding these medications was analysed.

**Results:** Bisphosphonate years of therapy was decreasing in osteoporosis over the 9 years examined. In oncology bisphosphonate use shows stability in drug consumption. In both therapeutic areas the proportion in therapy choice of specific bisphosphonates has changed. Bisphosphonate reimbursement costs paid by the Hungarian reimbursement system was approx. 8 billion HUF in osteoporosis and 4,7 billion HUF in oncology in 2006. Changes of the reimbursement strategy, the compulsory generic use and decreasing consumption in osteoporosis has significantly reduced the overall costs by 2014.

**Conclusion:** According to our results bisphosphonate use in oncology is moderate in Hungary, a decreasing consumption can be detected in osteoporosis, that is still expected to decrease. The use of generics reduced bisphosphonate therapy costs and also overall health care costs. In osteoporosis patients cost have substantially lowered.

**Key-words:** bisphosphonate, cost, prescription, national, consumption

### Összefoglalás

A biszfoszfonátok az onkológiai csontfolyamatok progressziójának gátlásában, valamint az osteoporózis prevenciójában és terápiájában is alapvető szerepet töltenek be. Alkalmazásuk Magyarországon több mint húsz éves múltra tekint vissza. Az elmúlt évtized során támogatásuk többször módosult, a megjelent generikumok miatt az alkalmazott készítmények ára jelentősen csökkent. Munkánkban a fő indikációkban felhasznált készítmények országos vényforgalmi adatait vizsgáljuk meg.

**Adatok:** Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár publikus vényforgalmi adatai.

**Módszer:** Vizsgálatunk tárgya a 2006-2014 között eltelt időszakban vényre kiváltott biszfoszfonát hatóanyagú gyógyszerkészítményeinek típusa, a hatóanyagok felhasználásának alakulása. A terápiás terület azonosítása után a DOT forgalomból az egyes hatóanyagok által lefedett terápiás évek számát határozzuk meg. Ebből a származtatott mennyiségből számítjuk a gyógyszeres kezelések átlagárát, átlagos éves térítési díját. Elemezzük a finanszírozó kiadásait a két fő indikációban. Áttekintjük a támogatás változásainak a felhasználásra gyakorolt hatását.

**Eredmények:** Osteoporózisban a biszfoszfonátokkal ellátott terápiás évek száma folyamatos csökkenést mutat a vizsgált időszakban. Onkológiában a biszfoszfonát felhasználás országos szinten 2006 és 2014 között jelentős mértékben nem változott. Mindkét terápiás területen átlendződött az alkalmazott hatóanyagok aránya. A finanszírozó által kifizetett támogatási összeg osteoporózisban 2006-ban majdnem elérte a 8 milliárd forintot, onkológiában 4,7 milliárd forint volt. A finanszírozás változtatása és a generikumok elterjedése, valamint az osteoporózisban bekövetkezett felhasználás csökkenés ezt 2014-re jelentősen mérsékelte.

**Összegzés:** Tanulmányunk szerint onkológiában a felhasználás országos szinten egyenletes, osteoporózisban a felhasználás csökkenése vélhetően még nem állt meg. A generikumok megjelenésével a kezelések éves átlagos költsége a vizsgálati időszak elején közölt adatokhoz képest drasztikusan lecsökkent. Osteoporózisban a betegek biszfoszfonát terápiával kapcsolatos anyagi terhei is csökkentek. A biszfoszfonátok vényforgalmában bekövetkezett változások is felhívhatják a figyelmet az osteoporózis szempontjából veszélyeztetett hazai populáció alulkezeltségére.

**Kulcsszavak:** biszfoszfonát, költség, vényforgalom, országos, felhasználás

## Bevezetés

A biszfoszfonátok az onkológiai csontfolyamatok progressziójának gátlásában, valamint az oszteoporózis prevenciójában és terápiájában is alapvető szerepet töltenek be. Alkalmazásuk hazánkban több mint húsz éves múltra tekint vissza: az onkológiában az 1990-es évek, oszteoporózis javallattal 2000 óta találunk hazai forgalomba hozatalra engedélyezett készítményt. Az elmúlt évtized során megjelent számos generikum, a készítmények ára jelentősen csökkent, támogatásuk többször módosult. Az évezred elején nagy remények várományosaként számon tartott hatóanyagokat ma már rutinszerűen alkalmazzák, a mindennapi gyakorlatban szerzett gyógyszerelési tapasztalatokról is számos közlemény született. Szembe kellett nézni azzal, hogy a biszfoszfonátok által elért terápiás hatás mértéke minden indikációban változatos lehet a betegek egyéni tulajdonságai, a gyógyszer-szedési morál és a betegség lokalizációja, valamint előrehaladottsági foka, súlyossága szerint is.

Mindezek ismeretében a közforgalmú gyógyszerellátás szemszögéből közelítve szeretnénk áttekintést adni a biszfoszfonátok hazai alkalmazásának változásairól. Elemzésünkben a fő indikációkban felhasznált készítmények országos vényforgalmi adatait vizsgáljuk meg. A gyógyszerfelhasználás tendenciáinak alakulása rámutat az alkalmazás változásaira, valamint segítségével megvizsgálhatjuk a támogatási módosítások felhasználásra gyakorolt hatásait is. A különböző indikációs területeken alkalmazott készítményeknél az ellátott terápiás évek számát jelenítjük meg, ennek segítségével vetjük össze az onkológiában és az oszteoporózisban alkalmazott készítmények mennyiségét, árának változásait, finanszírozását.

Dolgozatunk első részében összegeztük a biszfoszfonátok alkalmazási területeit és általános dozírozási sémáit. Ennek összefoglalása az **I. táblázatban** található, mely a jelen közleményben ismertetett adatfeldolgozás alapjaként is szolgál az egyes terápiás területeken.

## Az OEP adatainak elemzése, módszerek

Az OEP országos vényforgalmi adatait a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) honlapról töltöttük le. A vizsgált időszak a 2006-tól 2014-ig tartó 9 év. A publikus forgalmi adatok és elemzések között 2006-tól feldolgozható formátumban találhatók meg cikkenként és jogcímenként a vényre kiadott gyógyszerek forgalmi értékei. Az adattáblákban megtalálható a cikk neve, TTT-kódja, ATC kódja, az éves kiadott dobozszám, a vény jogcíme, a kiadott mennyiség összes fogyasztói ára, az összes elszámolt támogatás, a betegek által kifizetett összes térítési díj és a kvázi térítési díjak összesítve, valamint a DOT forgalom.

Az éves forgalmi adatokat először M05BA és M05BB ATC kódra szűrtük (biszfoszfonátok és biszfoszfonát kombinált készítmények). A továbbiakban elkülönítettük az onkológiai és reumatológiai alkalmazású készítményeket. A készítmények terápiás felhasználásának azonosítása az alábbi szempontok alapján történt:

- **Hatóanyag:** alendronát és rizedronát, valamint kombinációs készítményeik alkalmazása oszteoporózisban történik, pamidronát és klodronát onkológiai javallattal áll rendelkezésre. Mindkét területen alkalmazzák az ibandronát és a zoledronsav készítményeket.
- **Készítmények kiszerelése:** A dozírozás reumatológiában és onkológiában különböző, emiatt jellemző az azonos hatóanyagú, más elnevezésű, javallatú specialitás(ok) jelenléte (pl.:

*I. táblázat*

*A biszfoszfonátok általános dozírozása oszteoporózisban és az onkológiai csontfolyamatokban (Források: készítmények alkalmazási előírásai)*

Oszteoporózis		Onkológia	
<b>Javallatok:</b> posztmenopauzális, és férfi oszteoporózis kezelése, primer és szekunder törésprevenció; szteroid oszteoporózis, Paget-kór		<b>Javallatok:</b> malignus tumor következtében fellépő osteolyticus vagy kevert csontmetasztázisok, myeloma multiplex ossealis manifestatioi, tumoros hypercalcaemia	
Alkalmazott hatóanyagok	Általánosan alkalmazott dózis	Alkalmazott hatóanyagok	Általánosan alkalmazott dózis
Alendronát	p.os hetente 1x70mg	Klodronát	p.os napi 1600-3200mg
Rizedronát	p.os hetente 1x35mg	Pamidronát	iv. 3-4 hetente 1x90mg
Ibandronát	p.os havonta 1x150mg	Ibandronát	p.os napi 1x50mg
Ibandronát	iv. 3 havonta 1x3mg	Ibandronát	iv. 3-4 hetente 1x6mg
Zoledronsav	iv. évente 1x5mg	Zoledronsav	iv. 3-4 hetente 1x4mg
<b>Megjegyzés:</b> A terápia hossza oszteoporózisban nem meghatározott, a törésprevenciós hatás eléréséig legalább 2-3 évig alkalmazni kell a készítményeket.		<b>Megjegyzés:</b> A betegek élethosszig kaphatják a készítményeket, a hatóanyagok közötti váltásokkal is.	

Zometa 4 mg oldatos infúzió, Aclasta 5 mg oldatos infúzió).

- A felhasználás jogcíme: A biszfoszfonátok oszteoporózis esetén emelt támogatási kategóriában rendelkezhetők, az onkológiai felhasználás kiemelt támogatási körbe tartozik [1].

Az ily módon leválogatott készítménycsoportok összesített vényforgalmi adatait vetjük össze az alábbiakban.

### Eredmények

Az **1. ábra** a biszfoszfonátok éves DOT forgalmának alakulását mutatja be. Ábránkon az adott terápiás terület minden hatóanyagának DOT forgalmát összesítve jelenítettük meg. Onkológiában stabil kb. 5millió DOT éves összes forgalom látható. Az oszteoporózisban alkalmazott készítmények támogatása 2007-ben 90%-ról 70%-ra mérséklődött

[2, 3]. Az ebben az indikációban vényre kiváltott DOT mennyiség 2008 óta folyamatosan csökken. A támogatási kategória 2007 óta nem változott, de a támogatott készítmények köre – és térítési díja – folyamatosan módosul.

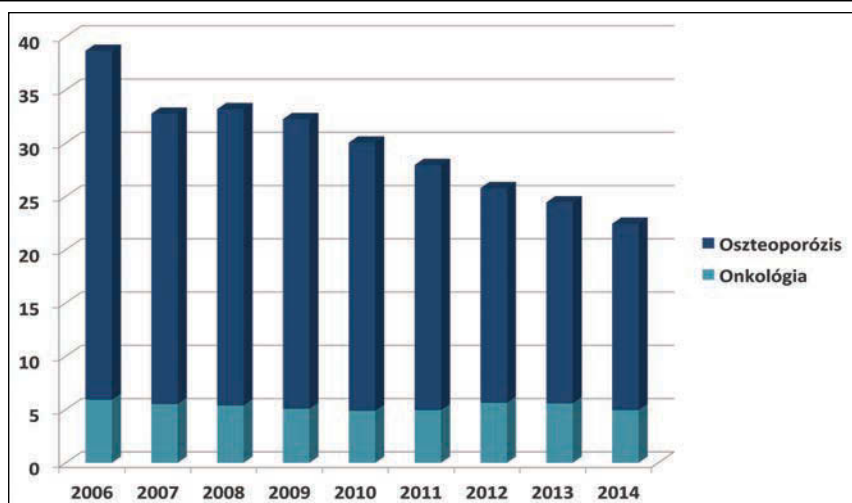
A **2. ábrán** az elszámolt éves összes támogatás aránya látható. Az onkológiai rész relatív növekedésének oka az oszteoporózisban történő felhasználás csökkenése.

A hatóanyagok éves DOT forgalmának összesítése csak azonos terápiás területen ad többletinformációt. A két különböző terápiás javallatú készítmények felhasználási adatai összevetéséhez az éves DOT forgalmat az adott készítmény egy éves átlag dóziséval számolt terápiájára vonatkoztattuk. Ebből definíció szerint az *ellátott terápiás évek számát* kaptuk. Amennyiben feltételezzük, hogy a betegek adott évben 100% perzisztenciával voltak jelen a rendszerben, valamint a kiváltott gyógyszerek 100%-át bevet-

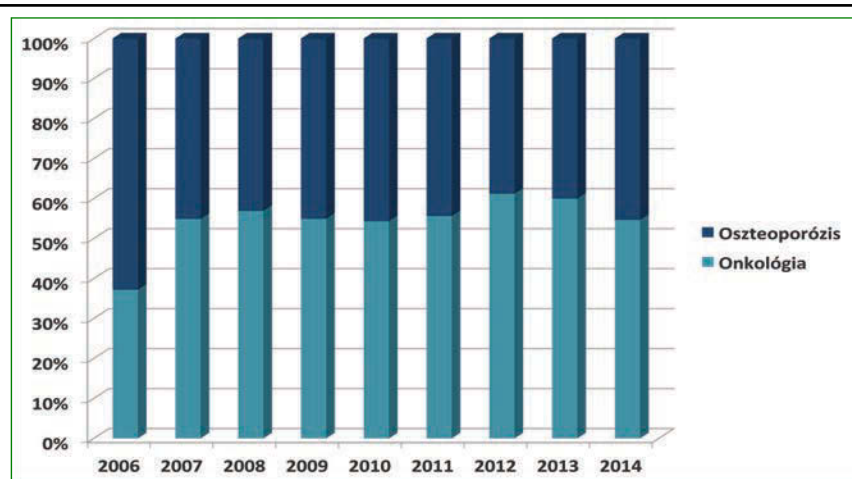
ték (ill. beadták), ez a szám az adott évben az ellátott betegszámmal lenne egyenlő.

A nemzetközi irodalmi adatok szerint az oszteoporózis szempontjából veszélyeztetett európai populáció lélekszáma növekszik [4]. A veszélyeztetett populáció növekedése magával vonja a betegek számának növekedését is. Az International Osteoporosis Foundation (IOF) európai felmérése magyar adatokat is szolgáltat, valamint a jövőre nézve is találhatunk benne előrejelzést a betegek számának (valamint az oszteoporózishoz kapcsolódó költségek) alakulásáról [4]. Ezek alapján feltételezhetjük, hogy hazánkban az oszteoporózisos betegek számának növekedésével párhuzamosan az ellátott betegszám is emelkedik. A fentiek alapján elemzésünk, a báziszterek felhasználási adatainak vizsgálata az oszteoporózis ellátásának első lépcsőjében megjelenő betegszám változásainak trendjeit is mutatja.

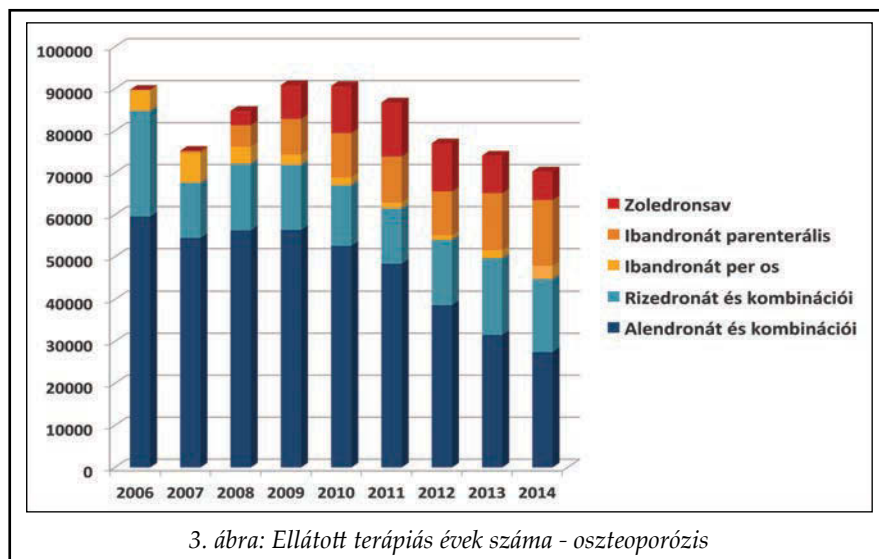
A **3. ábrán**, ami az oszteoporózisra vonatkozik, látható, hogy 2007-ben az ellátott terápiás évek száma drasztikus



1. ábra: Éves DOT forgalom onkológia és oszteoporózis (millió DOT) (2006-2014)



2. ábra: Elszámolt éves összes támogatás aránya oszteoporózis és onkológia (2006-2014)



3. ábra: Ellátott terápiás évek száma - osteoporózis

csökkenést mutatott a 2006-os adatokhoz képest. A csökkenés mögött a 2007-ben bevezetett új osteoporózis finanszírozás áll [2]. Első választandó készítmény ekkor alendronát hatóanyagtartalmú volt. A rizedronát és ibandronát készítményeket csak az alendronát hatástalansága esetén lehetett emelt támogatással rendelni. Férfiak osteoporózisában ekkor kizárólag alendronátot alkalmazhattak ebben a támogatási körben, egyéb per os vagy injekciós készítményt nem. 2008-2009 folyamán több finanszírozási változás is követte a szakmai protokollok fejlődését. Az osteoporózis primer és szekunder prevenciója a finanszírozásban is elkülönült. Posztmenopauzális osteoporózis kezelésében első vonalban alkalmazható lett az alendronát mellett a rizedronát, az ibandronát per os és intravénás formája, valamint a zoledronsav is. A férfi osteoporózis kezelésében injekciós készítmény még mindig nem kapott támogatást. A terápiás palettán ekkor már jelen voltak az alendronát generikumok és az alendronát, valamint rizedronát kalciummal és/vagy D-vitaminnal kombinált készítményei. 2007-2008 között bevezették a terápiás csoporton belüli fixesítést. Ezzel számos készítmény kiesett a valódi 70%-on támogatott kategóriából. Ettől az időszaktól kezdve a gyógyszerek ára, térítési díjai és a terápiához való hozzáférés folyamatosan változik. 2009-ben kaptak engedélyt a magyar forgalomba hozatalra a rizedronát, 2010-ben az ibandronát generikumai. 2010 után jellemző a generikumok térnyerése, és a finanszírozó a felírók körét is bővítette. Az injekciós készítményeket visszavonták az első vonalból, posztmenopauzális osteoporózisban azokat a per os készítmények hatástalansága vagy intolerancia esetén lehet elrendelni. Férfi osteoporózisban megjelent az in-

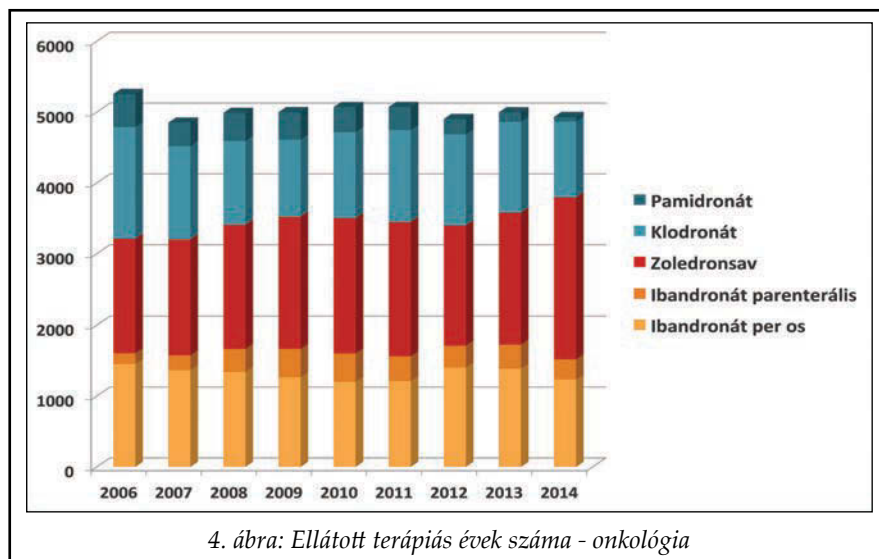
jekciós készítmény (Aclasta) támogatása [5].

Az ellátott terápiás évek számát osteoporózisban bemutató 3. ábrán látható a hatóanyagok alkalmazásának változása is. Az alendronát egyeduralma egyértelműen a múlté. A támogatás 2007-es visszaesése a reumatológus szakma szerint kb. megfelelt az addig ellátott betegszámot [3]. Az általunk számított terápiás évek száma ezt nem támasztja alá, mi azonban nem vettük figyelembe az osteoporózisban alkalmazott egyéb készítménye-

ket. A 2007-ben látható mélypont után terjedtek el a hazai gyakorlatban az alendronát és a rizedronát kombinációs készítmények. A 2008-ban és 2009-ben látható csúcserőket ezek alkalmazásának elterjedése, valamint a zoledronsav terápiás megjelenése eredményezte. A rizedronát és kombinált rizedronát készítmények alkalmazása 2007 óta állandó értéket képvisel (kb. 20-24%). A per os ibandronát terápiás alkalmazása jelenleg kb. az összes osteoporózisos biszfoszfónát felhasználás 5%-a. Az összes ibandronát felhasználás növekszik, és amint látható, az injekciós gyógyszerforma a forgalomba hozatal után hamar elnyomta a per os felhasználást, és vélhetően átvette az alendronát és rizedronát felhasználás egy részét is. Ma az összes ibandronát felhasználás kb. 80%-át a parenterális gyógyszerforma adja. A bevezetések kb. azonos ellátott terápiás évvel jelen lévő iv. ibandronát és zoledronsav aránya 2013-ban már az iv. ibandronát javára mozdult el. A zoledronsavat tartalmazó készítmény gyógyszerformája oldatos infúzió, az ibandronát oldatos injekció előretöltött fecskendőben. Az egyszerűbb alkalmazás könnyítheti a készítmény elterjedését. Összességében látható, hogy a biszfoszfónátok által ellátott terápiás évek száma csökken a 2009-es és 2010-es adatokhoz képest. Ez a csökkenés 2014-ig kb. 20%-ra tehető.

Az onkológiában alkalmazott biszfoszfónátok által lefedett terápiás évek számát mutatjuk be 4. ábránkon. Az általuk lefedett közel 5000 terápiás év 2006 és 2014 között jelentős mértékben nem változott. A hatóanyagok közötti arányok módosulása azonban itt is jellemző: a zoledronsav felhasználása egyre nagyobb teret hódít. A zoledronsav alkalmazása előnyös az összes szolid tumor

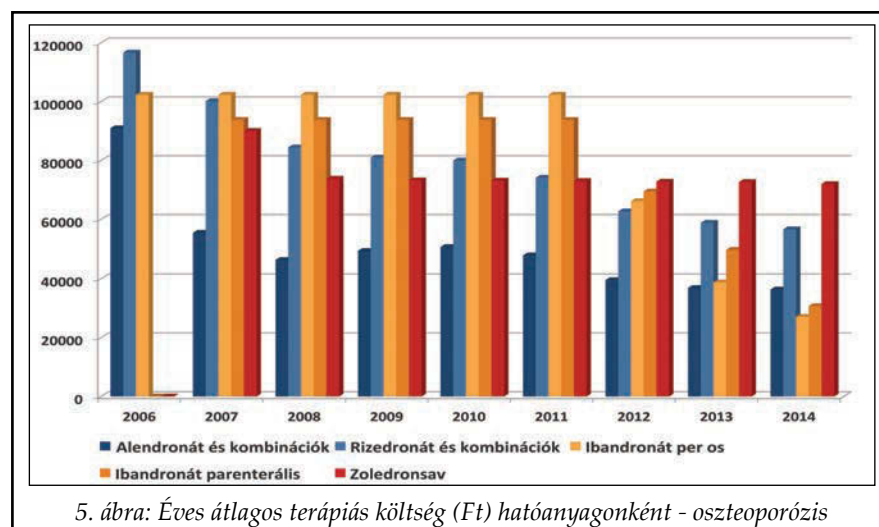




vénás alkalmazásának aránya oszteoporózisban és onkológiában épp fordított. Amikor az éves kezelések átlagárát tanulmányozzuk (ld. alább), feltűnik, hogy onkológiában a parenterális ibandronát kezelés 2012 óta lényegesen drágább, mint a per os. A felhasználás alakulása mögött nyilvánvalóan klinikai okokat is kell keresnünk, hiszen az onkológiai alkalmazás 2012 előtt is hasonló arányban alakult.

#### Terápiás költség, finanszírozás, térítési díjak

*A gyógyszerek éves terápiás költsége, finanszírozása és térítési díjai oszteoporózisban*



Az éves átlagos terápiás költség változásait az 5. ábra mutatja. Az átlagos terápiás költség általunk számított értéke az adattáblából az adott hatóanyagra és gyógyszerformára számított összes fogyasztói ár és az ellátott terápiás évek számának hányadosa. Az alendronát, valamint a rizedronát terápiás költsége lassan csök-

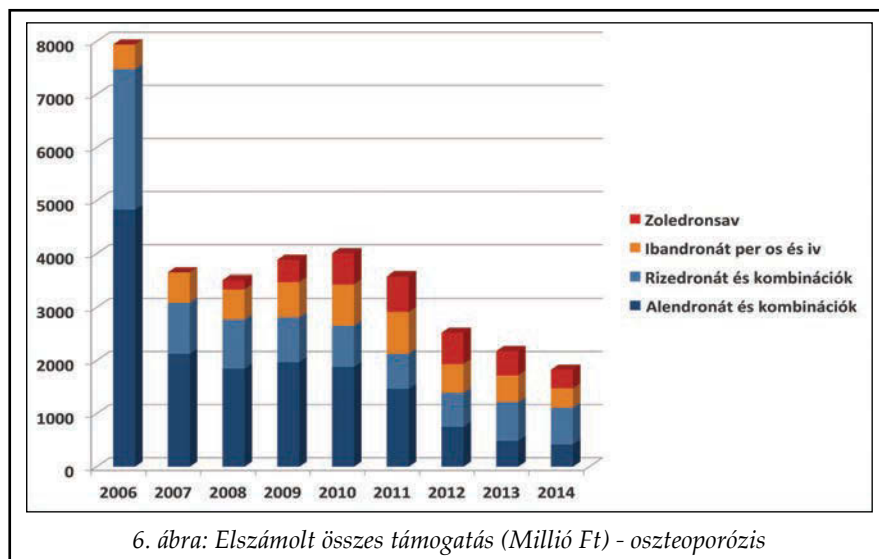
kontattétjének kezelésében, a folyamat progressziójának lassításában [6]. Adataink szerint a pamidronát lassan kivonul a terápiából. A klodronát az egyetlen olyan biszfoszfonát, ami per os a többi intravénás biszfoszfonát terápiájának kiegészítésére is javallott. Alkalmazása a feldolgozott adatok szerint visszaszorul. Az ibandronát felhasználása állandó érték körül mozog (kb. 30%), de a zoledronsav tartalmú készítmények használata 2014-re az ibandronát által lefedett terápiás éveket is láthatóan csökkentette.

Az onkológiában biszfoszfonáttal ellátott betegek számának állandóságát több tényező együttesen befolyásolja. A kezelés hossza betegenként nagy különbségeket mutathat, ami az alapbetegség és állapot függvénye és nem a betegek terápiás együttműködését tükrözi.

A két alkalmazási területen az ibandronát készítmények által lefedett terápiás éveket megfigyelve látható, hogy az ibandronát per os és intra-

venás alkalmazásának aránya oszteoporózisban és onkológiában épp fordított. Amikor az éves kezelések átlagárát tanulmányozzuk (ld. alább), feltűnik, hogy onkológiában a parenterális ibandronát kezelés 2012 óta lényegesen drágább, mint a per os. A felhasználás alakulása mögött nyilvánvalóan klinikai okokat is kell keresnünk, hiszen az onkológiai alkalmazás 2012 előtt is hasonló arányban alakult.

A 6. ábrán látható az oszteoporózisban elszámolt éves összes támogatás értéke hatóanyagoként. Adott hatóanyag esetén ábráinkon az összes támogatás a finanszírozott összeg és a kvázi térítési díjak összege. A támogatási kulcs változása jól látható eredményt hozott: a finanszírozói oldal intézkedései nyomán folyamatosan csökken a kifizetett támogatás éves összege, melyen 2014-re a négy



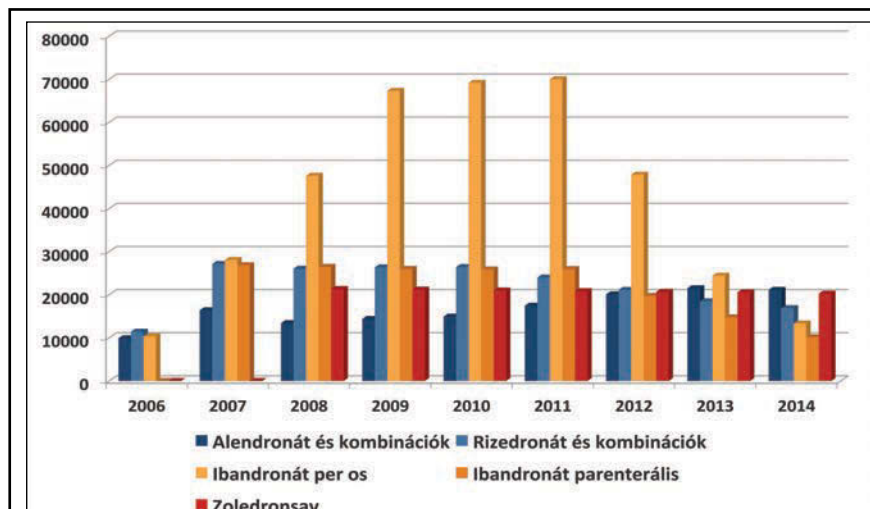
6. ábra: Elszámlolt összes támogatás (Millió Ft) - oszteoporózis

hatóanyag kb. azonos arányban osztozik. A rizedronát felhasználás viszonylagos stabilitása a terápiás évek és a támogatási összeg szempontjából is megállapítható. Az alendronát felhasználás terápiás lefedettsége és támogatása is csökken. Mivel az alendronát terápia éves költsége nem változott jelentős mértékben, ezt okozhatja az ellátott betegszám csökkenése. A 2010-ben látható csúcsot a zoledronsav és iv. ibandronát készítmények széleskörű alkalmazása eredményezi.

A betegek terápiás hozzáállását [7] sokszor nagymértékben befolyásoló térítési díj változásait mutatja be a 7. ábra. Az évek során az alendronát, a rizedronát, az iv. ibandronát, valamint a zoledronsav éves átlagos térítési díja (az összes térítési díj és az ellátott terápiás évek számának hányadosa) egymással összevethető volt. Megfigyelhető, hogy az alendronát átlagos térítési díja 2008 óta lassú növekedést mutat, a rizedronaté hasonló

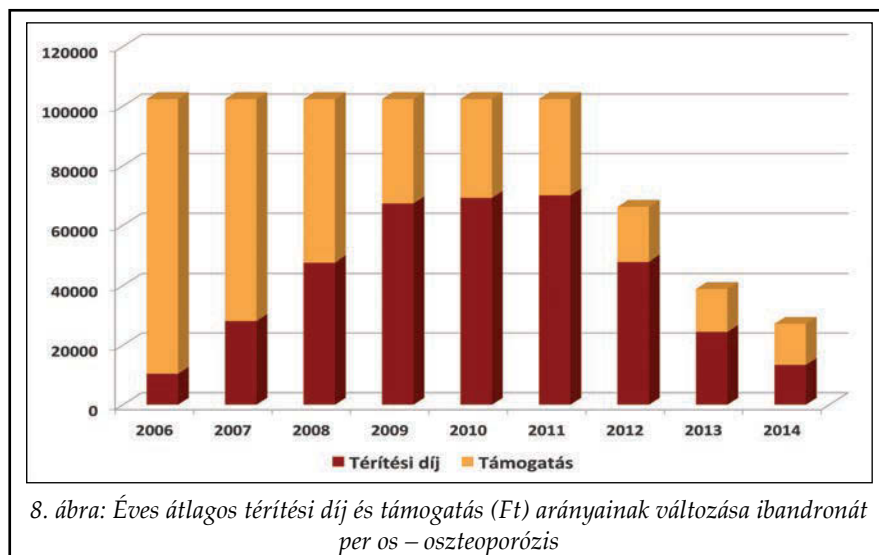
ütemben csökken. A zoledronsavé nem változik, ez azonban egy összegben terheli a beteget egy évben. Az iv. ibandronát átlagos térítési díja 2011 óta a generikumok hatására csökken, míg a per os ibandronát készítményeké 2008-tól 2011-ig növekedett, és jelentősen meghaladta a többi oszteoporózisban alkalmazott biszfoszfonát éves átlagos térítési díjait (kb. 70 000 Ft, ill. kb. 25 000 Ft). A térítési díj különbség hátterében az áll, hogy a finanszírozó nem sorolhatta azonos kategóriába az ibandronátot terápiás hatékonyság szerint az alendronáttal és a rizedronáttal. Az ibandronát a törési rizikó csökkentés szempontjából nem ekvivalens az előbb említett hatóanyagokkal [8]. Az injekciós gyógyszerforma a noncompliant betegek miatt kaphatott nagyobb támogatást. Az ellátott terápiás éveket ábrázoló grafikonon látható, hogy a per os ibandronát által lefedett évek száma egészen addig csökken, amíg a térítési díj színvonala (a generikumok miatt) el nem éri a többi biszfoszfonátét.

A per os ibandronát térítési díj és támogatás arányának változásai egyértelműen tükrözik oszteoporózis indikációban a finanszírozási változásokat (ld. 8. ábra). A 2006-ban még 90%-ban támogatott készítmény támogatási kulcsa 2007-re 70%-ra csökken: az éves átlagos térítési díj növekedése szemmel látható. 2008-ban a terápiás fixítés miatt ez a térítési díj ismét jelentős mértékben növekszik, majd 2009-ben elér egy maximum értéket. Ekkor a támogatás/térítési díj az Eü Emelt 70% ponton átlagosan csak kb. 3:7 arányú. Az átlagos éves térítési díj csak akkor kezd csökkenni, amikor a generikumok megjelenése a receptkiváltásokban is manifesztálódik, ez ebben az esetben 2012-re tehető. Ekkor a terápia számított éves átlagára kedvezőbb lett (csökkenés 35% - kb. 102 000Ft, ill. 66 000Ft), ezzel együtt csökkent a térítési díj. Mérséklődött a támogatás mértéke is, amint az ábrán lát-



7. ábra: Egy terápiás év átlagos térítési díja (2006-2014) oszteoporózisban

szik, majd 2009-ben elér egy maximum értéket. Ekkor a támogatás/térítési díj az Eü Emelt 70% ponton átlagosan csak kb. 3:7 arányú. Az átlagos éves térítési díj csak akkor kezd csökkenni, amikor a generikumok megjelenése a receptkiváltásokban is manifesztálódik, ez ebben az esetben 2012-re tehető. Ekkor a terápia számított éves átlagára kedvezőbb lett (csökkenés 35% - kb. 102 000Ft, ill. 66 000Ft), ezzel együtt csökkent a térítési díj. Mérséklődött a támogatás mértéke is, amint az ábrán lát-



ható: ez a csökkenés jóval erőteljesebb, mint a térítési díj (43%, ill. 31%). 2014-re a per os ibandronát készítményen a támogatás 50% körüli, abszolút értékben azonban jelentősen kevesebb, mint addig bármikor.

Amennyiben a per os ibandronát által lefedett terápiás évek számát és a terápia éves átlag térítési díját együtt vizsgáljuk, szembetűnik, hogy az iv. gyógyszerforma a megjelenése után azonnal elnyomta az orális forma felhasználását: ára lényegesen kedvezőbb volt. 2014-ben abszolút értékben nagyobb a per os gyógyszerforma felhasználása, a csökkentett ár több terápiás évet produkál. Meg kell jegyezni továbbá, hogy 2012 előtt a zoledronsav tartalmú terápia előnyösebb áron volt hozzáférhető, mint a parenterális ibandronát. 2013-ban ez megváltozott, és azonnal jelentkezett a lefedett terápiás évek számának növekedésében is. Az alkalmazás azonnali reakciója mutatja a keresleti oldal árérzékenységét.

Az IOF fentebb már említett felmérése szerint az oszteoporózis szempontjából veszélyeztetett populáció folyamatosan nő [4]. Várhattuk, hogy az alapkezeléssel lefedett betegek száma, így a biszfoszfonátok országos felhasználása is nő az általunk vizsgált időszakban. Számos evidencia bizonyítja, hogy a biszfoszfonátokkal történő kezelés törési rizikócsökkentő hatása évek alatt manifesztálódik. Az oszteoporózis terápiákkal kapcsolatos perzisztencia a hazai lakosság körében alig nagyobb, mint 30% [9]. Széleskörű irodalommal rendelkezünk a biszfoszfonátokkal (ill. általában az oszteoporózis terápiákkal) kapcsolatos terápiás együttműködésről és e csekély mértékű együttműködésnek az egészségügyi kiadásokra gyakorolt hatásairól is [10-15]. Megállapítást nyert az is,

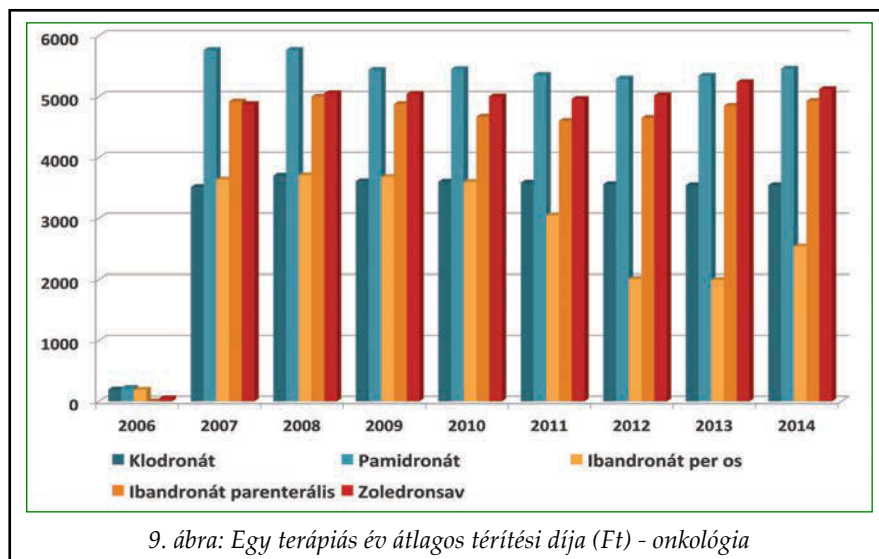
hogy általában az oszteoporózis terápiákra fordított költségeknek csak töredékét fordítjuk ténylegesen a törési rizikó csökkentésére [3].

Az oszteoporózisban szenvedő hazai betegek által kiváltott készítményekkel lefedett terápiás évek száma jelentősen csökkent. A szakmai protokollok változása és az új hatóanyagok alkalmazása a csökkenés mértékét nem indokolja – a biszfoszfonát csoport oszteoporózisban továbbra is a valódi gyógyszeres törésprevenció első lépcsője. A kb.

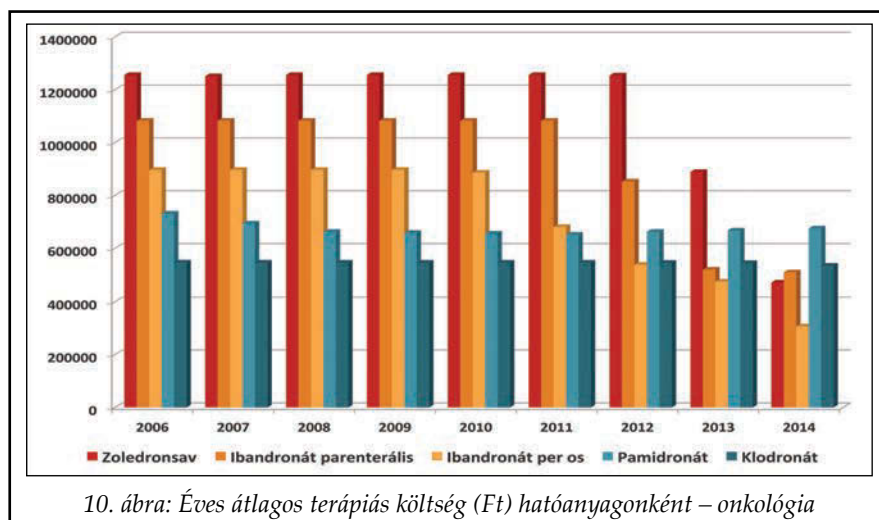
20%-os csökkenést előidéző tényezők között szerepelnek a finanszírozás változásai, ebből eredően a terápia térítési díjának, valamint a terápiához történő hozzáférés változásai. Az oszteoporózis szempontjából egyébként alapvetően alacsony terápiahűséget mutató betegpopulációt [9] a vizsgált évek során jelentős finanszírozási változásoknak tették ki. A terápiahűséget jelentősen befolyásolja a terápia beviteli módja, a kezelés gyakorisága, illetve az, hogy hány éve tart a kezelés [16]. Bizonyított, hogy a beteggyüttműködés javítása szignifikánsan csökkenti a törési kockázatot [9], ez azonban a biszfoszfonátok esetében még mindig nem tűnik elég hatékonynak. Megjegyzendő, hogy az újabb epidemiológiai adatok szerint az oszteoporózisos férfi betegek száma is növekedést mutat [17]. A férfiak körében a terápiahűség fokozásával a betegség patomechanizmusa miatt a nőknél jobb terápiás válasz is elérhető lenne [17].

#### *A gyógyszerek éves terápiás költsége, finanszírozása és térítési díjai onkológiában*

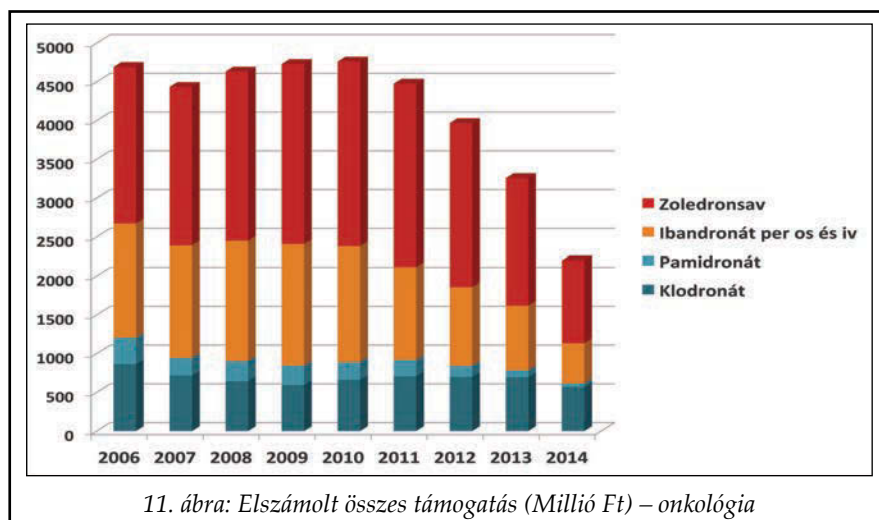
A biszfoszfonátok az előrehaladott rosszindulatú megbetegedések csonteseményeinek kezelése mellett a daganatterápia által indukált csontvesztés megelőzésében is hatékonyak [18]. Ezt támasztják alá a zoledronsavval kapcsolatos bizonyítékok is: az emlőrák adjuváns kezelésében a zoledronsav bizonyítottan megnöveli a betegségmentes túlélést és a teljes túlélést is. Myeloma multiplexben és egyéb előrehaladott tumorok esetén a túlélést meghosszabbítja, prosztatarákos betegeknél a meglévő csontmetasztázisok progresszióját lassítja [18]. Annak ellenére alacsony a terápiahűség ebben az indikációban is [19], hogy a nagyobb terá-



9. ábra: Egy terápiás év átlagos térítési díja (Ft) - onkológia



10. ábra: Éves átlagos terápiás költség (Ft) hatóanyagoként – onkológia



11. ábra: Elszámolt összes támogatás (Millió Ft) – onkológia

Az onkológiában alkalmazott biszfoszfonát készítmények térítési díjainak változása látható a 9. ábrán. Az Eü Kiemelt 100%-on támogatott készítmények 2006-ban ténylegesen 100%-os támogatást kaptak. (A megjelenő értékeket az egy évben 10 db alatti összes darabszámmal jelentkező Normatív 0%-os kategóriában kiváltott recept okozza.) 2007-ben, a „dobozdíj” bevezetésével a finanszírozó a betegekre is terhelte a kezelés árából, ami az onkológiában lefedett terápiás évek számát kis mértékben visszavetette (vö. 4. ábra). Az iv. készítmények térítési díj ingadozásait a terápiás rezsim változásai (ti. 3 vagy 4 hetente kapja a beteg a terápiát), a „dobozdíj” valódi értékének változásai, valamint a dózizási eltérések (pl.: vesefunkció romlása miatti dóziscsökkentés) együttesen okozzák. Jelentősebb eltéréseket mutat az évek során a per os alkalmazott ibandronát hatóanyagú készítmények térítési díja. A 2012-2013 körüli csökkenés kettős eredetű: a generikumok megjelenése mellett a nagy (3 havi ellátást biztosító) kiszerelések is forgalomba kerültek, ami a betegek terhelésének csökkenését eredményezte. 2014-ben a kisebb kiszerelések támogatását csökkentették, illetve megszűntek, aminek következtében az átlagos térítési díj növekedett. A pamidronát készítményekből a vizsgált időszakban generikus készítmények már forgalomban voltak, a zoledronsav hatóanyagú generikumok elterjedése várhatóan 2015-ben fogja csökkenteni a

piáhúséget mutató betegek csonteseményeinek száma bizonyítottan kevesebb, illetve később következik be, mint az alacsonyabb perzisztenciájú csoportban [20].

költségeket. A térítési díjakban itt változást az olcsóbb készítmények sem hoznak, de magasabb terápiás költségük miatt az originális gyógyszerek fokozatosan kiszorulnak a finanszírozásból.



Jól szemügyre vehető a **10. ábrán** (Éves átlagos terápiás költség (Ft) hatóanyagoként – onkológia) az éves átlagos terápiás költség vonatkozásában a generikumok árcsökkenő szerepe. Ez a finanszírozónak jelentős megtakarításokat hoz, amint az a **11. ábrán** (Elszámolt összes támogatás [millió Ft] – onkológia) is látható. Az árcsökkenés okait fent tárgyaltuk. A zoledronsav tartalmú terápia éves ára 2011-től 2014-ig 62,4%-kal csökkent. Hasonló változást hozott az ibandronát generikumainak bevezetése is (csökkenés: 52,8%, ill. 65,4%). Klodronát hatóanyagot tartalmazó új készítmény 2014-ben jelent meg a hazai forgalomban.

A **11. ábrán** mutatjuk be az onkológiában alkalmazott hatóanyagokra kifizetett összes támogatás megoszlását. Jelentős a generikumok szerepe a támogatás közel felére történő csökkenésében. Ezt leginkább a zoledronsav és az ibandronát árának változása határozta meg. Felhasználásuk a hatóanyagcsoporton belül a legnagyobb, a generikumok térnyerésével áruk drasztikusan csökkent. A zoledronsav tartalmú készítményekre kifizetett éves támogatás 2010 és 2014 között 55%-kal csökkent (2381 MFt, ill. 1065 MFt). Minden ibandronátot tartalmazó készítményre a csökkenés 65% (1491 MFt, ill. 519 MFt), a pamidronát esetében 85%, klodronátnál 14%. Összesítve a 2010-ben onkológiai javallattal expedált biszfoszfónátokra kifizetett támogatás összege hazánkban 4,762 MrdFt, 2014-ben 2,197 MrdFt volt (csökkenés 54%). A klodronát esetében sem a vényforgalom, sem az ár nem mutat (a többi hatóanyaghoz képest) jelentős változást, míg a pamidronát esetében a fenti adatok alapján egyértelműen a terápiás felhasználás csökkenése következett be.

A biszfoszfónátok országos felhasználása onkológiában a vizsgált időszak alatt nem változott, ez tehát nem támasztja alá az összes biszfoszfónát felhasználás csökkenését. Az onkológiai kórkép miatt elrendelt biszfoszfónátok expedálása jelentős mennyiségben az onkológiai centrumok köré összpontosulhat. Tapasztalataink szerint jellemző, hogy a lakossági gyógyszerellátásban receptet kiváltó onkológiai betegek legnagyobb része visszatérő beteg az onkológiai ellátást végző kórházak közelében elhelyezkedő gyógyszerárakban. A biszfoszfónát terápiát kapó onkológiai betegek gyógyszerészi gondozása a fentiek miatt véleményünk szerint központosítható lehetne. A biszfoszfónátokkal kapcsolatos terápia-menedzsment az onkológiai betegek esetén magában foglalja a gyógyszerbevitel és a gyógyszerbeadás körülményeinek tisztázását. Ebben a gyógyszert beadó

szakszemélyzet is érintett lehet. A jellemző csoport-mellékhatások és gyógyszeres, valamint nem gyógyszeres interakciók célzott figyelése és menedzselése különösen fontos az onkológiai betegek körében, mert a biszfoszfónát terápiát lényegesen gyakrabban, nagyobb dózisban és akár hosszabb ideig is kapják a betegek, mint az oszteoporózisos csoport. Onkológiai háttérrel a gyógyszer alkalmazás nagyobb mértékben terheli meg a betegeket: szervezetük állapota már a biszfoszfónát terápia megkezdésekor sok esetben jelentősen rosszabb, mint az oszteoporózisban szenvedőké. Nagyobb jelentőséget szükséges tulajdonítanunk itt a nyálkahártya-eróziót okozó gyógyszerek alkalmazásának, mert az onkológiai betegek kezelése (pl. sugárkezelés, kemoterápia) önmagában gyengíti a nyálkahártyát, gyulladásos folyamatokat okoz. A hosszan tartó terápia esetén a beteg-együttműködés javítása célzottan történhet. A biszfoszfónátok a tumorok által okozott csontfájdalmat az anti-reszorptív hatástól függetlenül csökkenteni képesek, könnyíteni tudnak a betegek fájdalmain is, amellet, hogy a progressziót kitolják [21]. A biszfoszfónátok közvetlen tumorelles hatásának bizonyítására irányuló kutatások jelenleg is folynak. Az onkológiai csontesemények kezelésében elfoglalt helyük nem veszít jelentőségéből.

### Limitációk

Az országos vényforgalmi adatokból a terápiás rezsimiek alapján számított ellátott betegevék száma csak abban az esetben lehetne azonos az ellátott betegek számával, amennyiben a betegek kivétel nélkül 100%-os perzisztenciával követnék a terápiát. Adataink a hazai trendeket mutatják. A biszfoszfónátot felírók széles és változó köre miatt a Központi Statisztikai Hivatal betegszám adatainak korrelációja az általunk feldolgozott OEP adatokkal bizonytalan, ezért származtatott értékekkel dolgoztunk.

Külön szükséges kiemelni, hogy a biszfoszfónátok javallatai között a Paget-kór is szerepel. Ebben az indikációban a vizsgált időszakban a tiludronát kivonása után támogatást csak az Aclasta (Aclasta 5 mg oldatos infúzió) kapott. Mivel a Paget betegség kiemelt támogatási körbe tartozik, az Aclasta kiemelt támogatású soron pontosan jelzi az ebben az indikációban történt receptkiváltást. Elemzésünkéből kizártuk Paget-kórban alkalmazott tiludronátot (Skelid) és zoledronsav készítményt, mert ennek adatai az oszteoporózisos alkalmazástól egyértelműen elkülöníthetők, vala-



mint finanszírozásuk az oszteoporózisban alkalmazott készítményekétől eltér.

A zoledronsav és ibandronát tumoros hypercalcaemia indikációban is jelen van az onkológiai terápiában. A feldolgozott adatokból nem különíthető el a felhasználás ezen indikáció szerint, és finanszírozásuk is azonos. A klodronát iv. készítményt – bár elkülöníthető lenne – az előbbieket miatt az elemzésben hagytuk. A javallatokban szereplő több indikáció az oka annak is, hogy az oszteoporózissal szemben az onkológia mint csoport szerepel. Az onkológiai javallatú intravénás készítmények esetén számításainkat 3 hetente (évente 17 alkalommal) történő adagolással számoltunk.

Elemzésünk nem tartalmazza az egyedi méltányosság jogcímen kiváltott receptek adatait.

Tudomásunk szerint az oszteoporózissal kapcsolatos vényforgalmi elemzések az ebben az indikációban alkalmazott összes hatóanyag vonatkozásában történtek [3]. Jelen közleményünk a biszfoszfonátokkal, mint gyógyszercsoporttal foglalkozik, ezek országos vényforgalmi adatait dolgozza fel és az oszteoporózis mellett szerepelteti az onkológiai történéseket is.

### Következtetések

Az OEP vényforgalmi adataiból láthatók a biszfoszfonátok terápiás alkalmazásának két meghatározó területén történt változások. A DOT forgalom reumatológiában mutat jelentős csökkenést, mely közvetve a biszfoszfonáttal ellátott betegek számának csökkenésére utal. 2006-ban kb. 18x-os volt a biszfoszfonátok által ellátott terápiás évek száma oszteoporózisban az onkológiához viszonyítva (kb. 89 737, illetve 5 255 terápiás év), ma kb. 14x-es (2014: 70 314 és 4 930 terápiás év). A finanszírozó által biszfoszfonátra kifizetett támogatási összeg oszteoporózisban 2006-ban majdnem elérte a 8 milliárd forintot (7,937 MrdFt), onkológiában 4,691 MrdFt volt. 2014-ben a közel 5000 onkológiai terápiás évre kifizetett támogatási összeg közelíti az oszteoporózisban kezelt 70 000 betegét finanszírozásához (2,197 MrdFt ill. 1,825 MrdFt). Látható, hogy a generikumok bevezetése országos szinten kb. a bevezetést követő 2. évben érezteti hatását a költségek terén.

Az originátorok bevezetésekor generált (többet) kereslet csökkenése a biszfoszfonátok esetében onkológiai területen már lezajlott: az ellátott terápiás évek száma országos szinten nem változik. Oszteoporózisban a 2010-ben kb. 90 000 ellátott

betegével szemben 2014-ben kb. 70 000 terápiás év jutott a biszfoszfonátoknak. A csökkenés okát keresve felmerül a kérdés: tovább csökken-e a jövőben az oszteoporózisos biszfoszfonát felhasználás? Okozhatja-e a csökkenést, hogy az ellátást kapó betegek már nem báziskészítményeket kapják, hanem betegségük progressziója miatt a következő terápiás lépcsőben kapnak helyet? Amennyiben a csökkenés megáll, elérjük azt az állapotot, hogy a biszfoszfonátok országos szinten eljutnak a terápiában elfoglalt megfelelő helyükre. További vizsgálódás tárgya lehet, hogy minden betegnek indikálják-e a terápiát, akinél igazolják az oszteoporózist [35]. Amennyiben igen, kiváltják-e a betegek a felírt vényeket [35] és elkezdik-e a terápiát, valamint elgondolkodtató lehet az is, hogy valóban csökken-e azon betegek száma, akiket biszfoszfonáttal szükséges ellátni.

Ha kizárólag a számadatokat nézzük, jelentős megtakarítást hozott a gyógyszerkassza számára ez az egy gyógyszercsoport. A 2006-os adatokból kiindulva vélhetően a 2000-es évek első felében lehetett egy az (oszteoporózisban alkalmazott) originális készítmények bevezetéséhez tartozó felhasználási csúcs, amit a finanszírozó sikeresen csökkentett. A biszfoszfonátok „második csúcsideőszaka” kb. 2009-2010-re tehető az ellátott terápiás évek számát és a kifizetett támogatást is tekintve. Ekkor a hazai forgalomban a generikumok még nem terjedtek el, viszont széles körben hozzáférhetővé váltak a zoledronsav és az ibandronát tartalmú készítmények. Az irodalomban több olyan tanulmányt is találunk, melyek az originális készítmények gazdasági vonatkozásait és más terápiákkal szembeni költséghatékonyágát vizsgálják oszteoporózisban [22-24, 29-33, 36, 39] és a rosszindulatú folyamatok csonteseményeinek ellátásában [25, 26, 27]. Születtek tanulmányok az egyes hatóanyagok generikumainak megjelenésével a finanszírozói oldal megtakarításainak feltérképezéséről is [28]. A hatóanyagcsoport vonatkozásában terápiás javallattól függetlenül azonban nem találunk irodalmat: a biszfoszfonátok összesített alkalmazását nemzeti szinten nem vizsgálják.

A magas törési rizikóval rendelkezők, valamint a tüneteket nem mutató oszteoporózisos betegek biszfoszfonát terápiába történő bevonása nehéz. A gyógyszerterében megforduló lakosok, valamint betegek figyelmét felhívhatjuk az oszteoporózis megelőzésére. A gyógyszerész a betegek hozzáférését is segítheti a megfelelő terápiához. Amennyiben a fájdalom az élet minőségét jelentősen befolyásoló módon nem jelentkezik, ebben a be-

tegcsoporthban jellemzően a per os alkalmazás nehézségei, a mellékhatások, a terápiás hatás kialakulásának hosszúsága, valamint a terápiás szakmai protokollok (illetve a finanszírozás) változásai okozhatják a kezelés elhagyását. A gyógyszerési gondozás célterületei a fentiek alapján az oszteoporózis szempontjából magas rizikójú betegek kiszűrése és a betegeknek az ellátás irányába történő segítése. Alapvető feladatunk a beteg-együttműködés növelése: a biszfoszfonátot kapó betegek edukációja, különös tekintettel a gyógyszeresedés körülményeire és a jellemző mellékhatásokra, interakciókra. A férfi oszteoporózis finanszírozástechnikailag elkülönül, a betegek rosszabb compliance-t mutatnak, külön célcsoportot alkotnak a terápia-menedzsment szempontjából [34]. A betegeknek, illetve magas törési rizikóval rendelkezőknek az oszteoporózis kezelésébe történő bevonásának segítségével a gyógyszereszek szerepének igénye is felmerül amellett, hogy a terápián lévő betegek megtartására törekszünk, hiszen a gyógyszereszek szerepe vitathatatlan a megfelelő terápiás eredmény elérése szempontjából [37].

Mivel az irodalmi adatok szerint a hatóanyagcsoportra minden terápiás területen jellemző az alacsony terápiahűség, érdemes megvizsgálni, hogy milyen további ösztönző intézkedéseket lehet hozni annak érdekében, hogy valóban csak azok a betegek kapják a terápiát, akiknél az alkalmazás klinikai képben is manifesztálódni fog. További vizsgálat tárgya lehet, hogy egy, a bevezetésekor nagy reményekkel kecsegtető hatóanyagcsoport a rutin alkalmazásig eltelt idő alatt mennyi többletkiadást jelent a finanszírozó számára.

### **Összegzés**

Az általunk tanulmányozott időszak elején a biszfoszfonát hatóanyagcsoportba tartozó gyógyszerkészítményeket nagyobb DOT forgalommal alkalmazták, mint napjainkban. Onkológiában a felhasználás stagnál, oszteoporózisban a felhasználás csökkenése vélhetően még nem állt meg. A generikumok megjelenésével a kezelések éves átlagos költsége a 2010-es adatokhoz képest drasztikusan lecsökkent. Oszteoporózisban a betegek biszfoszfonát terápiával kapcsolatos anyagi terhei is csökkentek. Az oszteoporózis szempontjából veszélyeztetett hazai populáció növekedése, valamint a biszfoszfonátok árának kedvezőbbé válása ellenére a kezelt oszteoporózisos betegek aránya és száma is csökken, ami fokozza a csonttritkulás

talaján bekövetkező törések számának emelkedését [3]. A biszfoszfonátok vényforgalmában bekövetkezett változások is felhívhatják a figyelmet az oszteoporózis szempontjából veszélyeztetett hazai populáció alulkezeltségére.

### **IRODALOM**

- 34/2004. (IV.26.) EüM rendelet a törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosításba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról (forrás: net.jogtar.hu)
- Genti Gy.: Magyar Orvos 15, 39-40 (2007).
- Lakatos P., Tóth E., Szekeres L., Poór Gy., Héjj G., Takács I.: LAM KID 2(3), 5-12 (2012).
- Hemlund, E., Svedbom, A., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., McCloskey, E.V., Jönsson, B., Kanis, J.A.: Archives of Osteoporosis 8,136 (2013).
- Az emelt, kiemelt támogatással rendelhető készítmények, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre 2008-2014 (forrás: www.oep.hu)
- Nagykálnai T., Landherr L.: Orv. Hetil. 155(6), 217-225 (2014).
- Shehadeh-Sheeny, A., Eliat-Tsanani, S., Bishara, E., Baron-Epel, O.: Patient Educ Couns, 93(2), 282-8 (2013).
- Osteoporosis következtében nőkben kialakuló csonttörés primer prevenciójának finanszírozási protokollja (eljárásrend) www.oep.hu/data/cms989744/0626\_oszteoporosis\_primer\_prevencio\_finanszirozasi\_protokoll.pdf Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály Budapest, 2013. június 26.
- Lakatos, P., Tóth, E., Lang, Zs., Nagy, B., Szekeres, L., Takács, I.: LAM KID 2(4), 5-15 (2012).
- Olsen, K.R., Hansen, C., Abrahamsen, B.: Osteoporos Int. 24(10), 2639-47 (2013).
- Cotté, F.E., De Pourvoirville, G.: BMC Health Serv Res. 11, 151 (2011).
- Modi, A., Siris, E.S., Tang, J., Sen, S.: Curr Med Res Opin. 31(4), 757-65 (2015).
- Eisenberg, D.F., Placzek, H., Gu, T., Krishna, A., Tulsi, B.B.: J Manag Care Spec Pharm. 21(1), 56-65 (2015).
- Hilgsmann, M., Rabenda, V., Gathon, H.J., Ethgen, O., Reginster, J.Y.: Calcif Tissue Int. 86(3), 202-10 (2010).
- Kertes, J., Dushenat, M., Vesterman, J.L., Lemberger, J., Bregman, J., Friedman, N.: Isr Med Assoc J. 10(3), 207-13 (2008).
- Szekeres L.: LAM 21(5), 39669-373 (2011).
- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A férfiak osteoporosisának diagnosztikájára és kezelésére Készítette: A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthritis Társaság forrás: [http://www.mre.hu/upload/reuma/document/REUMA\\_Ffi\\_osteo\\_P\\_2009.pdf?web\\_id=](http://www.mre.hu/upload/reuma/document/REUMA_Ffi_osteo_P_2009.pdf?web_id=)
- Gnant, M., Clézardin, P.: Cancer Treat Rev. 38(5), 407-15 (2012).
- Hadji, P., Ziller, V., Kyvernitakis, J., Schmidt, N., Kostev, K.: J Cancer Res Clin Oncol. 139, 1149 (2013).
- Hatoum, H.T., Lin, S.J., Smith, M.R., Guo, S., Lipton, A.: Clin Breast Cancer. 3, 177-83 (2011).
- Kim, S., Seiryu, M., Okada, S., Kuroishi, T., Takano-Yamamoto, T., Sugawara, S., Endo, Y.: Eur J Pharmacol 699, 14-22 (2013).

22. Brandao, C.M., Ferré, Machado G.P., Guerra Jr A.A., Andrade, E.I., Cherchiglia, M.L., Acrurcio Fde A.: *Rev Saude Publica* 47(2), 390-402 (2013).
  23. Arias, L.H., Treceno, C., Garcia-Ortega, P., Rodríguez-Paredes, J., Escudero, A., Sáinz, M., Salado, I., Velasco, V., Carvajal, A.: *Eur J Clin Pharmacol.* 69(3), 559-64 (2013).
  24. Pueyo, M.J., Larrosa, M., Surís, X., Garcia-Ruiz, A.J.: *Reumatol Clin.* 8(3), 128-34 (2012).
  25. Joshi, A.D., Carter, J.A., Botteman, M.F., Kaura, S.: *Clin Ther.* 33(3), 291-304.e8 (2011).
  26. Botteman, M., Barghout, V., Stephens, J., Hay, J., Brandman, J., Aapro, M.: *Ann Oncol.* 17(7), 1072-82 (2006).
  27. Hechmati, G., Hauber, A.B., Arellano, J., Mohamed, A.F., Qian, Y., Gatta, F., Haynes, I., Bahl, A., von Moos, R., Body, J.J.: *Support Care Cancer.* 23(1), 21-8 (2015).
  28. Cunio Machado Fonseca, M., Tannus Branco de Araújo G., Etto, H., Schiola, A., Santoni, N., Machado, M.: *Clin Ther.* 33(11), 1769-1780.e2. (2011).
  29. Rocha, O., Lunet, N., Costa, L., Barros, H.: *Acta Med Port.* 19(5), 373-80 (2006).
  30. Hollingworth, S.A., Gunanti, I., Nissen, L.M., Duncan, E.L.: *Drugs Aging.* 27(3), 255-64 (2010).
  31. Wysowski, D.K., Greene, P.: *Bone* 57(2), 423-8 (2013).
  32. O'Connell, M.B.: *J Manag Care Pharm.* 12(6 SupplA), S10-9. (2006).
  33. Fraser, L.A., Albaum, J.M., Tardous, M., Burden, A.M., Shariff, S.Z., Cadarette, S.M.: *CMAJ Open.* 3(1), E91-6 (2015).
  34. Bor, A., Matuz, M., Gyimesi, N., Biczók, Z., Soós, Gy., Doró, P.: *Maturitas.* 80(2), 162-9 (2015).
  35. Yu, J., Brenneman, S.K., Sazonov, V., Modi, A.: *Patient Preference and Adherence* 9, 821-830 (2015).
  36. Lai, P.S., Chua, S.S., Chong, Y.H., Chan, S.P.: *Curr Med Res Opin.* 28(8), 1347-55 (2012).
  37. Murpy Menezes, M.: *Clin Ther.* 37(7), 1573-86 (2015).
  38. Sunyecz, J.A., Mucha, L., Baser, O., Barr, C.E., Amonkar, M.M.: *Osteoporosis Int.* 19(10), 1421-9 (2008).
  39. Udell, J.A., Fischer, M.A., Brookhart, M.A., Solomon, D.H., Choudhry, N.K.: *J Bone Miner Res.* 21(5), 765-71 (2006).
- Források:
- [www.oep.hu](http://www.oep.hu): Publikus forgalmi adatok és elemzések – letöltve: 2015. január-február.
  - [www.whocc.no](http://www.whocc.no)
  - [www.osteoporosis.hu](http://www.osteoporosis.hu)
  - [www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu)

Érkezett: 2016. február 20.

## A szúrós szerbtövis (*Xanthium spinosum* L.) növényfaj fitofarmakológiai áttekintése

DOMOKOS ERZSÉBET<sup>1\*</sup>, KURSINSZKI LÁSZLÓ<sup>2</sup>, KELEMEN HAJNAL<sup>3</sup>, VARGA ERZSÉBET<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>„Babes-Bolyai” Tudományegyetem, Biológia és Geológia Kar, Taxonómia és Ökológia Tanszék, Republicii 42, 400015 Kolozsvár/Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kar, Gyógyszerészeti Botanika Tanszék, Gh. Marinescu 38, 540139 Marosvásárhely

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózia Intézet, H-1085 Budapest, Üllői út 26.

<sup>3</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kar, Gyógyszerészeti Kémia Tanszék, Gh. Marinescu 38, 540139 Marosvásárhely

<sup>4</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Gyógyszerészeti Kar, Farmakognózia és Fitoterápia Tanszék, Gh. Marinescu 38, 540139 Marosvásárhely

\*Levelezési cím: verzsebet@yahoo.com, domokosrzsbt@gmail.com

### Summary

Domokos E., Kursinszki L., Kelemen H., Varga E.: **Phytopharmacological review of bathurst burr (*Xanthium spinosum* L.)**

Bathurst burr (*Xanthium spinosum* L.) is an invasive species that is also known as a medicinal plant. Our goal is to make known the plant and its therapeutic effects in larger scale. The plant has been used in the Romanian folk medicine for urinary problems and various prostate diseases. The most important substances in *Xanthii spinosi herba* are: flavones and their derivatives (quercetin, pendulin, iocein, centaurin and patuletin), polyphenols (caffeic and chlorogenic acid and their derivatives), sesquiterpene lactones (xanthinin, xanthatin-xanthanol-xanthumin derivatives), diterpenes (atractyloside and derivatives) and phytosterols (sitosterol, stigmasterol). The beneficial effect of the herb was proved in the 80's by Petcu and his collaborators. The plants infusion and tincture had positive effects on induced benign prostate hyperplasia in rats. The antibacterial and antifungal properties of the plant are attributed to the sesquiterpene lactone, xanthatin. Our preliminary experiments showed the presence of the xanthatin in the toluol, chloroform, methanol and ethanol extracts.

**Key words:** *Xanthii spinosi herba*, sesquiterpenes, benign prostate hyperplasia, TLC, xanthatin

### Összefoglalás

A szúrós szerbtövis (*Xanthium spinosum* L.) egy invazív faj, amely gyógynövényként is ismert. Célunk a növény bemutatása és gyógyhatásainak szélesebb körben való ismertetése. A román népi gyógyászatban húgyúti problémákban és különböző prosztatata betegségekben használták. A *Xanthii spinosi herba*ban előforduló fontosabb hatóanyagok: flavon származékok (kvercetin, pendulin, iocein, centaurin és a patuletin), polifenolok (kávéssav és klorogénsav valamint ezek származékai), szeszkviterpén laktónok (xanthinin, xanthatin-xanthanol-xanthumin származékok), diterpének (atraktilozid és származékai), fitoszterolok (szitosterol, sztigmaszterol). A herba jótékony hatására már a 80-as években Petcu és munkatársai is rámutattak. Infúziójával és tinktúrájával patkányoknál indukált jóindulatú prosztatata megnagyobbodás kezelésében figyeltek meg pozitív hatást. Az antibakteriális és antifungális sajátosságait a xanthatinnak, szeszkviterpén származékának tulajdonítják. Előzetes kísérleteinknél a szeszkviterpének jelenlétét vizsgáltuk xanthatin etalonnal szemben és mind a toluolos, kloroformos, metanolos és etanolos kivonatokban ez a frakció jelen volt.

**Kulcsszavak:** *Xanthii spinosi herba*, szeszkviterpének, jóindulatú prosztatata megnagyobbodás, VRK, xanthatin

### Bevezetés

A szúrós szerbtövis (*Xanthium spinosum*) a fészkesek családjába (Asteraceae), annak Asteroideae alcsaládjába ezen belül a *Heliantheae* tribusz *Ambrosiinae* altribuszába tartozik. Természetes élőhelye Argentína, Bolívia, Chile, Ecuador, Peru, Uruguay és Brazília déli részei. Egy invazív faj, amely több mint 39 államban elterjedt, így valamennyi kontinens meleg és mérsékelt égövén megtalálható [1]. Gyógynövényként ismert Európában, Észak-Amerikában és Brazíliában [2].

Elemzésünk célja a szúrós szerbtövis növényi ré-

szek, a *Xanthii spinosi herba*, hatóanyagainak ismertetése, ugyanakkor a népgyógyászati felhasználásainak és fitoterápiás alkalmazásainak összefoglalása.

### Botanikai, ökológiai és genetikai jellemzése

A *X. spinosum* évelő növény, magassága 15-100 cm. A gyökere orsó alakú. A szára tövises, a levelek alapján 1-2 három ágú hosszú sárga tövis (2-3 cm) található. Levelei fonákukon fehéren molyhosak, mélyen háromkaréjúak vagy épek, ékvállúak, ülők vagy rövid nyelesek. Egyivarú, egylaki virágos növény, virágzási időszaka júliustól-októberig tart. A

fészekvirágzatok csöves virágokat tartalmaznak. A hím virágzatok az ágak végén, a női virágzatok a levelek hónaljában fejlődnek. A porzós fészkek fészkepikkelyei szabadok. A termős fészkek kétvirágúak, csúcsukon két szarvacskájúak, körös-körül horgas tövisekkel borítottak, rövid gomolyszerrű virágzatot alkotnak. A termés két hosszúkas összenőtt kaszat, amely tövisekkel borított. Élőhelye hazánkban síkvidéktől hegyvidékig kiterjedt. Ruderális faj, cserjésekben, parlagokon, legelőkön, ártereken gyakori, száraz gyomtársulásokban állományalkotó. Romániában a következő növénytársulásokban gyakori: *Onopordion*, *Malvion neglectae*, *Stellarietae mediae* [3, 4, 5]. Ritkán figyelhető meg növénykultúrákban, inkább azok szomszédságában jelentkezik. Nem szokott kompakt társulásokat kialakítani, de megjelenése negatív hatással lehet egyes ritka hazai növényfajokra, mint például a tengerparti homokdűnnékre jellemző homoki szulákra (*Convolvulus persicus*) és a tengeri mustárra (*Cakile maritima* ssp. *euxina*) [6]. A talaj nedvessége szempontjából a xeromezofil mezofil ökológiai kategóriába sorolható. *Ellenberg* ökológiai mutatói (1992) és a hazai pedoklimatikus változók szerint a növény viselkedése az abiotikus tényezőkkel szemben:  $L_8T_6U_4R_7N_5$  (L-fény, T-levegő hőmérséklete, U-a talaj nedvességtartalma, R-a talaj pH-ja, N-a talaj nitrogén tartalma). Genetikai szempontból tetraploid  $2n = 36$  (a nemzetségre jellemző alapvető genom  $x = 9$ ) kromoszómakészlettel rendelkező faj [3, 4, 5].

### Eredete és elterjedése

Adventív faj, amely Dél-Amerikából származik és az egész Földön elterjedt (kozopolita). Nagyon gyorsan szaporodik, egyetlen egyed 200-1800 termést képes produkálni [7]. Európai megjelenése a XVII. századra tehető, először Portugáliában, majd a kereskedelemmel Oroszország déli részeire is elterjedt. Magyarországra az 1820-as években került, illetve az 1948-49-es szabadságharc idején terjedése rohamossá vált [8]. A növény jelenlétéről az első feljegyzés *Feichtingertől* származik (1870) a Maros alsó folyásán végzett botanikai kutatások eredményeként. *Halász Árpád* 1889-ben közölt flóralistája (Makó várost és annak környékét tanulmányozta) szintén tartalmazza a szúrós szerbtövist. *Priszter* (1960) szerint ezt a növényt a Bánságban először 1830 körül írták le. A szabadságharc idején a Bécsbe lábon hajtott disznócsordák és a lovasmozgalmak révén nagyon hamar elterjedt, 1831-ben már Debrecen-

ben is megfigyelték. Az 1850-es években már országszerte elterjedt gyommá vált [9]. Romániába is a XIX. század elején kerülhetett be. *Dimitrie Brândză* feljegyzései szerint, a növény az 1819-es török háború alatt vált ismertté Moldvában, amikor a lovak sörényén és farkán szúrós szerbtövis terméseket figyeltek meg [6].

### Etnofarmakológiai felhasználása

A növényt régóta használják a román népi gyógyászatban, húgyúti problémákban és különböző prosztata betegségekben. A termését vizelethajtónak használták [10]. A román népi gyógyászatban ismert a növény gyulladáscsökkentő és vértoluláscsökkentő (vérnyomáscsökkentő) hatása is [11]. A herba kloroformos kivonatát veszettség esetén is használták [12].

A növényt más tájakon is ismerik gyógyhatásai miatt, így például Bolíviában a gyökér főzetét érelmeszesedés ellen, magas vérnyomásra és láz esetében használták. A levelek főzetét gyulladásos állapotban (pl. petefészek gyulladás, hepatitis, fogfájás, cisztitis, nefritis és gastritis esetén) fogyasztották [13]. Az észak-amerikai cherokee indiánok a herbából tüdőbetegségre és kígyómarásra készítettek gyógyszereket [14]. Spanyolországban, a népi hagyományok szerint a levelet fogamzásgátló szerként használták [15], a terméseket vesebetegségben és magas vércukorszint esetén alkalmazták [16]. Olaszországban, hasmenéskor magokból készült teát fogyasztottak [17]. Pakisztánban a gyökérét, leveleit és terméseit egyaránt használták mint izzasztószer, vizelethajtó és nyugtató. A leírások szerint a hidrofóbiát (vízizonyt) is a szúrós szerbtövis kivonataival kezelték. A gyökér infúzióját hánytatószerként használták [18].

A fiatalon elfogyasztott növény toxikusnak bizonyult egyes háziállatok (sertések és juhok) számára. A kifejlett növényt viszont az állatok elkerülik a tüskéi miatt [2, 6].

### Kémiai összetevők, hatóanyagok

A *Xanthii spinosi* herbában előfordulnak: flavon származékok, polifenolok, szeszkviterpén laktónok, fitoszterolok, szaponozidok, tanninok, illóolajok, karotinoidok, szerves savak és ásványi sók [19, 20, 21, 22]. A továbbiakban felsoroljuk a szúrós szerbtövis föld feletti részében mennyiségileg domináló és különböző kémiai analízisekkel kimutatott komponenseket, melyek három nagy hatóanyagcsoportba sorolhatók:



- **Fenoloidok:** kávéssav és klorogénsav, valamint ezek származékai; flavonoidok, mint pl. a kvercetin [19, 20, 21, 22, 23, ] és további flavonoid származékok, mint például a pendulin, iocein, centaurin és a patuletin 3-O-glükozidok [23, 24, 25, 26].
  - **Szeszkviterpének:** 2-acetoxi-4-O-hidroxide-acetilxanthanol [27], 1- $\alpha$ , 5- $\alpha$ -epoxy-1,5-dihidroxanthatin és 1- $\beta$ , 5- $\beta$ -epoxy-1,5-dihidroxanthatin [27, 28], dezacetil xanthiuminol [28], 2-hidroxi-4-O-acetoxideacetilxanthanol, 2-hidroxi-4-oxo-deacetilxanthanol, 2-O-acetil-4-oxo-deacetilxanthanol és 2-oxo-4-O-acetil-deacetilxanthanol [27], xanthatin [28, 29], xanthinin [27, 30], 2-dezacetil-8-epi-xanthumanol-4-O- $\beta$ -D-galactopiranozid [24], xanthumin és a deacetilxanthumin [25]; további kimutatott frakciók a stizolicin és solstitialin [31] (1. és 2. ábra).
  - **Diterpének:** 3',4'-dideszulfatált-karboxiatraktilozid, 3',4'-dideszulfatált-atraktilozid, 4'-deszulfatált-karboxiatraktilozid, 4'-deszulfatált-atraktilozid, 2 $\beta$ -O- $\beta$ -D-glukopiranozil-15 $\alpha$ -hidroxi-kaur-16-en-18,19 dikarboxilsav [32] és az atraktilozid [25]. Egyes szerzők szerint a növényi kivonatokban a fitoszterolok közül  $\beta$ -szitoszterolt és sztigmaszterolt mutattak ki [23, 25].
- A szár, levelek, virágzatok és termések illóolajában 74 komponenst mutattak ki, amelyben dominálnak a már ismertetett szeszkviterpének és jelentős további komponensek az eudesma-4(15),7-dien-1- $\beta$ -ol (21,3%), a cadalin (8,7%) és a  $\beta$ -elemol (6,3%) [33].

### Farmakológiai hatások

A *Xanthii spinosi herba* infúziójával és tinktúrájával patkányoknál indukált jóindulatú prosztatamegnagyobbodás kezelésében figyeltek meg pozitív hatást. *P. Petcu* (1980) a Kolozs megyei Cojocna községben megőrzött népgyógyászatból inspirálódva, elindította Romániában (Kolozsváron) a szűrő szerbtövisnek gyógyászati szempontból való kutatását [34, 35]. A későbbi klinikai vizsgálatok szerint is a növény kivonatai hatékonyaknak bizonyultak a prosztatata túltengés-jóindulatú hámdaganat kezelésében [10, 36]. A kezelt állatoknál megfigyelték, hogy a prosztatata méreteiben csökkent és a benne észlelt kóros szövettani mikroszkopikus elváltozások eltűntek [37]. A dűlmirigy megnagyobbodás kezelésére rokon fajok (*X. strumarium*, *X. italicum*) készítményeit is használják [38].

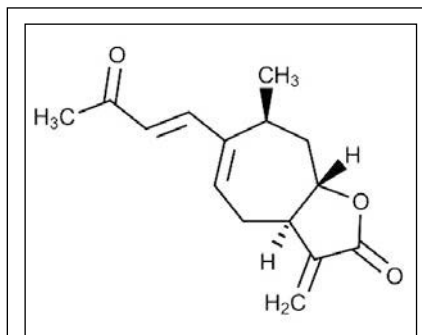
A herba flavonoidjai helyi gyulladáscsökkentő aktivitással rendelkeznek [39, 40].

A növény antibakteriális és antifungális sajátosságait a xanthatinnak, szeszkviterpén származékának tulajdonítják. Antibakteriális hatását a *Bacillus cereus* és *Staphylococcus aureus* fajokon mutatták ki. A *Colletotrichum gloeosporioides* és a *Trichothecium roseum* fajokkal szemben magas antifungális aktivitással rendelkezett, míg a *Fusarium oxysporum* és a *Botrytis cinerea* fajokkal szemben alacsony volt az aktivitása [39, 40, 41].

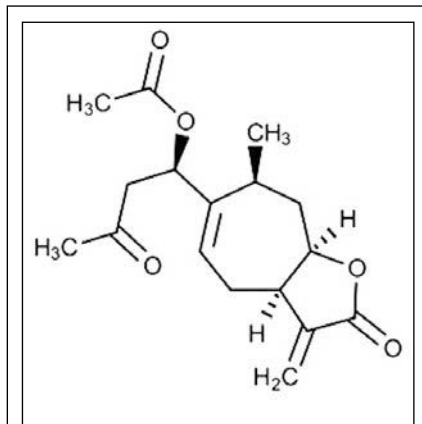
A szűrő szerbtövisből izolált xanthatinnak az antivirális hatását több vírusról is tanulmányozták és pozitív eredményeket értek el a következőknél: Herpes simplex vírus (HSV1, HSV2), vezikuláris stomatitis vírus (VSV), vaccinia vírus (VACV), a macskafélék egyes vírusai (feline corona vírus-FIPV, feline herpes vírus-FHV), coxsackie B4 vírus és respiratory syncytial vírus (RSV).

A gyógynövényből származó xanthatin gátolja az emberi karcinómás májsejtek (Hep-G2) proliferációját, egerben pedig gátolja a limfociták daganatos elszaporodását (L1210). Kimutatták a véredényképzést gátló hatását is, amely igen fontos tulajdonság a daganatok kezelésében [26]. A xanthinin, stizolicin és solstitialin frakciók antitumorális hatást mutattak a leukémia egyes típusaival (L-1210, P-388) szemben [42].

A gyökér metanolos kivonata fontos szerepet játszik a gyulladáscsökkentő mechanizmusokban, gátolja a COX 1 (patkányban), 5-LOX és 12-LOX (emberben) enzimek jelpályait és növeli a gyulladáscsökkentő mediátoroknak a termelődését [40].



1. ábra: Xanthatin szerkezeti képlete (ISIS/Draw 2,4)



2. ábra: Xanthumin szerkezeti képlete (ISIS/Draw 2,4)

## Vékonyréteg kromatográfia (VRK) előzetes vizsgálatok

### Anyag és módszer

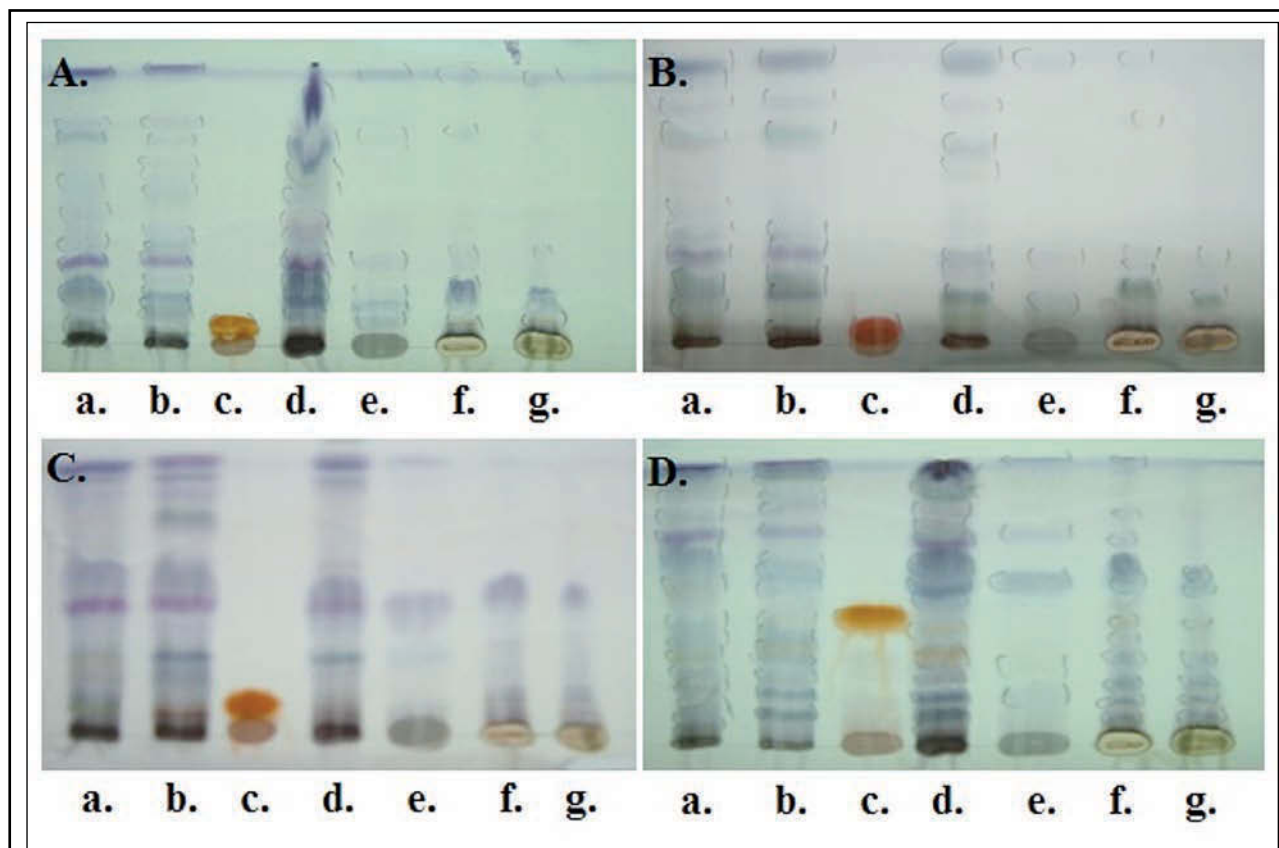
Kísérleteinket a romániai kereskedelembe kapható *Xanthii spinosi* herba-ból végeztük. A hatóanyagok minőségi kimutatását vékonyréteg kromatográfias módszerrel szeszkviterpén laktonokra a toluolos, kloroformos, metanolos és etanolos kivonatokból vizsgáltuk. A kivonatokat 2 g porított drog-ból 25 ml R etil acetáttal készítettük. A keveréket 5 percig rázogattuk és megszürtük. Vízfürdőn szárazra párologtattuk és a maradékot 0,5 ml a már említett szerves oldószerekkel oldottuk. Négy kifejlesztő elegyet használtunk a szeszkviterpének kimutatására (I: etilacetát:toluol 95:5, II: hexan:aceton 90:10, III: hexan:etiléter 2:3, IV: kloroform:petroléter:etilacetát 2:2:1) és két előhívószert (ánizsaldehid és vanilin kénsavas oldata), valamint xanthatin etalont (Chem Faces-Kína) [43, 44, 45, 46]. A kapott kromatográfias lemezek vizsgálata látható fényben történt 105 C°-on való szárítás után.

### Eredmények

A kloroformos és toluolos kivonatokból találtunk több frakciót (3. és 4. ábra), amelyeket az R<sub>f</sub> értékek alapján különítettünk el. A frakciók magas száma és színintenzitása nagy változatosságot jelentett. A xanthatin jelenléte egyértelmű a tanulmányozott herbában.

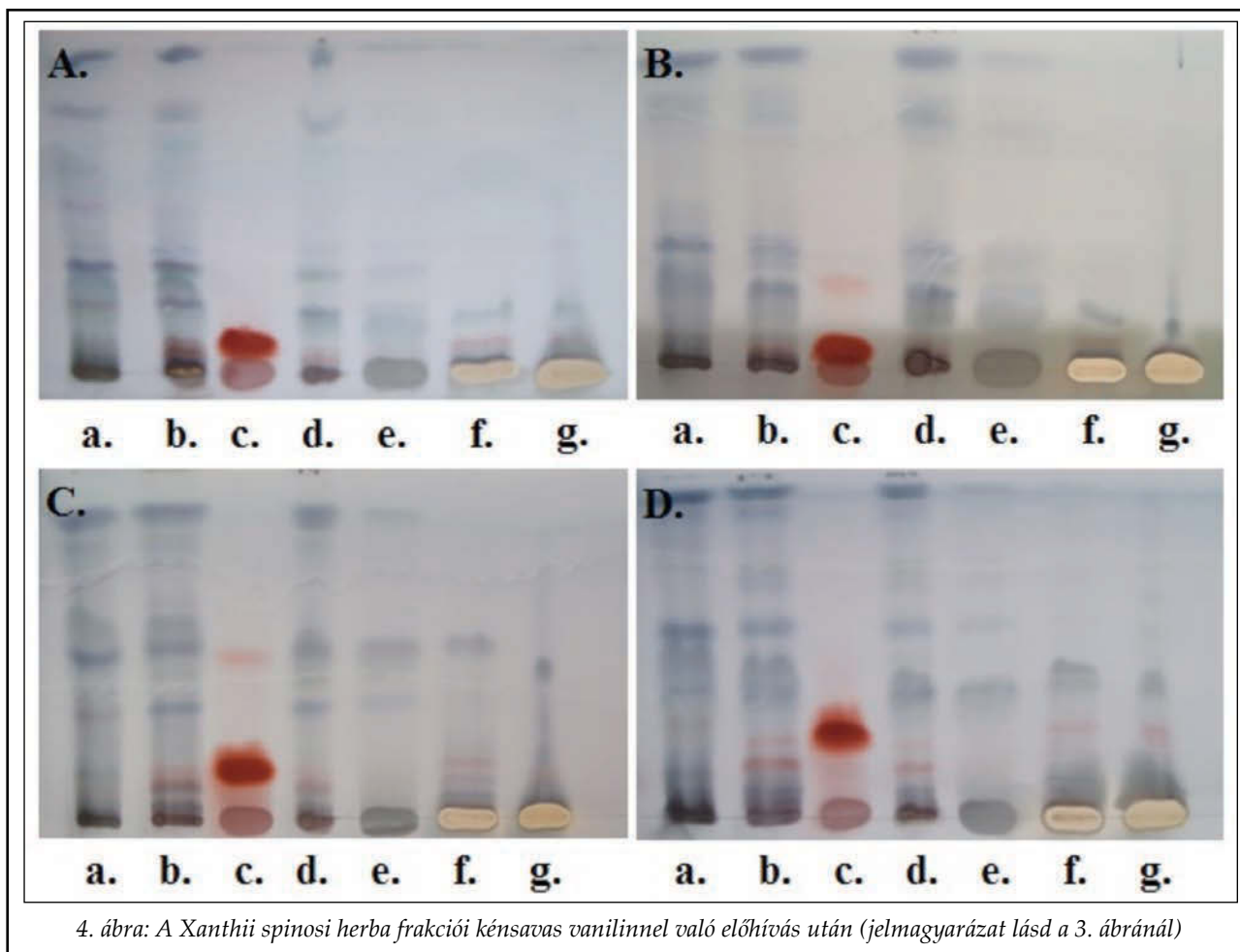
### Kiértékelés

A *Xanthii spinosi* herba előzetes vizsgálatai a hatóanyagok széles skálájával válik ígéretesnek és további analitikai módszerekre, vizsgálatokra van szükség a javasolt fitoterápiás felhasználás megindoklására.



3. ábra: A *Xanthii spinosi* herba frakciói ánizsaldehiddel való előhívás után ( A. kifejlesztő elegy: etilacetát:toluol 5:95, B. kifejlesztő elegy: hexan:aceton 90:10, C. kifejlesztő elegy: hexan:etiléter 2:3, D. kifejlesztő elegy: kloroform:petroléter:etilacetát 2:2:1)

a. *Millefolii* herba, toluolos kivonat, (Ph.Hg.VIII. szerint), b. *Xanthii spinosi* herba (Ph.Hg.VIII. szerint), c. Xanthatin etalon metanolban (összehasonlító oldat), d. *Xanthii spinosi* herba kloroformos kivonata, besűrítve, e. *Xanthii spinosi* herba metanolos kivonata, besűrítve, f. *Xanthii spinosi* herba 60 %-os metanolos kivonata, besűrítve, g. *Xanthii spinosi* herba tinktúra



4. ábra: A *Xanthii spinosi herba* frakciói kénsavas vanilinnel való előhívás után (jelmagyarázat lásd a 3. ábránál)

### Következtetések

A szúrós szerbtövis a hazai és más tájak népgyógyászatában is egy jól ismert és már régóta használt növényfaj, amelynek kémiai elemzése és gyógyászati kutatása napjainkban háttérbe szorult. Vizes és alkoholos kivonatai szerepet játszanak a jóindulatú prosztatata-túltengés kezelésében. Az eddig feltárt eredmények tükrében a különböző betegségek és kóros állapotok gyógyításában kapott biztató eredmények alapján fontos a szúrós szerbtövis teljes hatóanyag profiljának a feltárása és megismerése. A kapott eredmények megalapozzák a jövőbeni újabb, még ki nem mutatott hatóanyagok azonosítását és azokat a klinikai vizsgálatokat, amelyek elvezethetnek újabb gyógyszer-alapanyagok nyeréséhez.

### IRODALOM

1. Holm, L.R.G., Plucknett, D.L., Pancho, J.V., Herberger, J.P.: The world's worst weeds. Distribution and biology. University Press of Hawaii, Honolulu, Hawaii, USA, 1977. 621 old.
2. Kamboj, A., Saluja, A.K.: Int. J. Green Pharm. 4, 129-139 (2010)
3. Tutin, T.G., Löve, D., Hansen, A.: Flora Europaea. Vol 4. Cambridge University press, Cambridge, 1976. 534 old.
4. Ciocârlan, V.: Flora ilustrată a României-Pteridophyta et Spermatophyta. Editura Ceres, București, 2009. 785. old.
5. Sârbu, I., Ștefan, N., Oprea, A.: Plante vasculare din România-Determinator ilustrat de teren. Editura Victor B Victor, București, 2013. 790. old.
6. Anastasiu, P., Negrean, G.: Invadatori vegetali în România. Editura Universității din București, 2007. 24-25. old.
7. Ciocârlan, V., Berca, M., Chirilă, C., Coste, I., Popescu, G.: Flora segetală a României. Editura Ceres, București, 2004. 352 old.
8. Horváth, K., Radvány, B., Szabó, L., Varga, L.: Szerbtövis fajok (*Xanthium* sp.). In: Csibor, I., Hartmann, F., Prinzinger, G., Radvány, B. (eds): Veszélyes. Mezőföldi Agroforum, Szekszárd, 2005, pp. 68-72.
9. Oroszi, V.G.: Hullámtér-fejlődés vizsgálata a Maros Magyarországi szakaszán. Thesis, 2009.
10. Rácz, G., Rácz, K.E., Laza, A.: Gyógynövényismeret. Ceres Kiadó, Bukarest, 1984. 288 old.
11. Tiță, I.: Botanică farmaceutică. Editura Didactică și Pedagogică, București, 2003. 903 old.
12. Ciulei, I., Grigorescu, E., Stănescu, U.H.: Plante medicinale, fitochimie și fitoterapie: tratat de farmacognozie. Editura Medicală, București, vol. I-II, 1993. 733 old., 741 old.
13. Fernandez, E.C., Sandi, Y.E., Kokoska, L.: Fitoterapia 74, 407-416 (2003)

14. Hamel, P.B., Chiltoskey, M.U.: Cherokee Plants and Their Uses-A 400 Year History. Herald Publishing Company, Sylva, North Carolina, 1975. 29-30. old.
15. Kumar, D., Kumar, A., Prakash, O.: J. Ethnopharmacol. 140, 1-32 (2012)
16. Benítez, G., González-Tejero, M.R., Molero-Mesa, J.: J. Ethnopharmacol. 129, 87-105 (2010)
17. Palmese, M.T., Uncini Manganelli, R.E., Tomei, P.E.: Fito-terapia 72, 619-643 (2001)
18. Ullah, M., Khan, M.U., Mahmood, A., Malik, R.N., Hus-sain, M., Wazir, S.M., Daud, M., Shinwari, Z.K.: J. Ethno-pharmacol. 150, 918-924 (2013)
19. Kiss, L., Rácz, G.: Farmacia 36, 55-62 (1988)
20. Istudor, V.: Farmacognozie. Fitochimie. Fitoterapie. Vol. II: Aetherolea, rezine, iridoide, principii amare, vita-mine. Editura Medicală, București, 2001. 385 old.
21. Gîrd, C.E., Popescu, M.L., Iordache, A.T.: Bazele teoret-ice și practice ale analizei farmacognostice. Vol. II : Uleiuri volatile, rezine, iridoide, principii amare, vita-mine, substanțe azotate alcaloidice și nealcalaloide. București: Curtea Veche, 2009. 268 old.
22. Tiță, M.G., Lupuleasa, D., Chirigiu, L., Bubulică, M.V., Mogoșanu, G.D.: Biology & Environmental Engineering, 17(53), 841-846 (2012)
23. Salinas, A., De Ruiz, R.E.L., Ruiz, S.O.: Acta Farm. Bonaer. 17(4), 297-300 (1998)
24. Ansari, A.H., Dubey, K.S.: Asian J. Chem. 12, 521-526 (2000)
25. Klečáková-Karlicková, J., Jahodár, L.: Čes. slov. Farm. 54(3), 141-4 (2005)
26. Romero, M., Zanuy, M., Rosell, E., Cascante, M., Piulats, J., Font-Bardia, M., Balzarini, J., De Clerq, E., Pujol, M.D.: Eur. J. Med. Chem. 90, 491-496 (2015)
27. Abdei-Mogib, M., Dawidar, A.M., Metwally, M.A., Abou-Elzahab, M.: Phytochem. 30(10), 3461-3462 (1991)
28. Omar, A.A., Elrashidy, E.M., Ghazy, N.A., Metwally, A.M., Ziesche, J., Bohlmann, F.: Phytochem. 23(4), 915-916 (1984)
29. Babakhodzhaev, A., Kasymov, S.H.Z., Sidyakin, G.P.: Chem Nat Compd+ 9(4), 529 (1973)
30. Marco, J.Á., Sanz-Cervera, J.F., Corra, J., Carda, M., Jakupo-vic, J.: Phytochem. 34(6), 1569-1576 (1993)
31. Geissman, T.A., Deuel, P., Bonde, E.K., Addicott, F.A.: J. Am. Chem. Soc. 76(3), 685-687 (1954)
32. Piacente, S., Pizza, C., De Tommasi, N., De Simone, F.: Phy-tochem. 41(5), 1357-1360 (1996)
33. Andreani, S.: Valorisation d'espèces envahissantes des genres Xanthium et Senecio: Caractérisation, variabili-té chimique et activités des huiles essentielles. Thesis, 2014.
34. Petcu, P., Andronescu, E., Petrișor, Gh.: Farmacia. 28(4), 217-220 (1980)
35. Cristea, V.: Plante vasculare: diversitate, sistematică, ecologie și importanță. Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, 2014. 447. old.
36. Petcu P., Bordaș E., Andronescu E, Filipaș V., Zeic A.: Farmacia, 31(1): 1-4 (1983)
37. Varga, E., Marcu, S.T., Adoryan, B.: Acta Pharm. Hung. 84(2):63-7 (2014)
38. Rácz G., Rácz K.E., Szabó L.Gy.: Gyógynövények isme-rete, A fitoterápia és az alternatív medicina alapjai. Ga-lenus Kiadó, Budapest, 2012.
39. Sanz, M.J., Terencio, M.C., Mánuez, S., Peris, J.B., Ríos, J.L.: Planta Med. 57 A131 (1991)
40. Bader, A., Giner, R.M., Martini, F., Schinella, G.R., Ríos, J.L., Braca, A., Prieto, J.M.: Fitoterapia 91, 284-289 (2013)
41. Ginesta-Peris, E., Garcia-Breijo, F.J., Primo-Yúfera, E.: Lett. Appl. Microbiol. 18, 206-208 (1994)
42. Naidenova, E., Kolarova-Pallova, I., Popov, D., Dimitrova-Konaklieva, S., Dryanovska-Noninska, L.: Natl. Oncol. Cent. Med. Acad. 41, 105-106 (1988)
43. \*\*\* Pharmacopoea Hungarica. Ed. VIII., Tomus II. Me-dicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2004.
44. \*\*\*Farmacopea Română. Ed. a X-a. Editura Medicală, București, 1993.
45. Wagner H., Bladt S.: Plant drug analysis, A thin layer chromatography atlas. Second edition. Springer-Ber-lin-Heidelberg-New York-Barcelone-Budapest-Hong Kong-London-Milan-Paris-Santa Clara-Singapore-To-kyo, 2001.
46. Varga E., Adoryan B.: Contributions to the phytochemi-cal investigation of *Xanthium spinosum* L., Acta Medica Marisiensis, The XIVth National Congress of Pharmacy from Romania, Abstracts, 2010, 56, 2, 66

Érkezett: 2016. január 21.





